Aus der Chirurgisch-Urologischen Abteilung des
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses,
1 Berlin 65, Augustenburger Platz 1

Direktor: Professor Dr. med Wilhelm Heim

Schnellmethode zur Blutvolumenbestimmung während der Operation

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Siewert, Jörg Rüdiger

aus Berlin

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Chirurgisch-Urologischen Abteilung des
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses,
1 Berlin 65, Augustenburger Platz 1

Direktor: Professor Dr. med Wilhelm Heim

Schnellmethode zur Blutvolumenbestimmung während der Operation

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Siewert, Jörg Rüdiger

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke
Referent: Professor Dr. med. Wilhelm Heim
Korreferent: Professor Dr. med. Max Schwab

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 4. Oktober 1965

Einleitung

Die Fortschritte der Chirurgie in den letzten Jahrzehnten gründen sich auf die Entwicklung der Anästhesie, die Verbesserung der Operationstechnik, die Entdeckung der Antibioticis und vorwiegend auch auf den Ausbau der Blutübertragungsmöglichkeiten bzw. der Anwendung der Blutersatzflüssigkeiten.

Die Zukunft wird aber entscheidend von der Erkenntnis der chemischen und physikalischen Veränderungen im menschlichen Körper unter pathologischen Bedingungen und der Lösung dieser pathologisch-physiologischen Probleme gekennzeichnet sein. Die Entwicklung von Methoden zur Wiederherstellung annähernd physiologischer Verhältnisse wird dabei von größter Bedeutung sein.

Hämodynamische Veränderungen - insbesondere Veränderungen des Blutvolumens - sowohl während der Operation als auch in der Vor- und Nachbehandlung chirurgischer Patienten beschäftigen die Forschung in zunehmendem Maße. Für die Größe des Blutvolumens werden oft die Menge des Hämoglobins und der Hämatokritwert als absolute Indizes benutzt, sie sind aber nur relative Werte. Wichtiger ist die Kenntnis der Gesamtzahl der roten Blutkörperchen als Maß für die Menge an verfügbarem Hämoglobin und des gesamten Plasmavolumens als Maß der für den Hämoglobintransport und die Aufrechterhaltung des Kreislaufes zur Verfügung stehenden Flüssigkeitsmenge.

Bei chronisch kranken Patienten z.B. findet man oft eine hochgradige Einschränkung des Blutvolumens, obwohl die Erythrozyten-, Protein-, Hämatokrit-, Hämoglobinwerte normal sind. Jeder Blutverlust kann zum Versagen des noch kompensierten, aber schon gespannten Regulationsmechanismus führen. Auch die Oligämie beim Bluteiweißmangel - wie wir sie bei allgemeiner Unterernährung, Karzinom-Kachexie und sehr häufig im Greisenalter finden - wird oft übersehen, weil Serumeiweiß und Hämoglobin normal sein können. In

allen diesen Fällen kann durch eine Narkose, Spinalanästhesie oder Ganglienblockade ein dramatischer Blutdruckabfall provoziert werden. Die rechtzeitige Erkennung eines solchen bereits bestehenden oder erst während der Operation auftretenden Volumenmangels und die einzig richtige Behandlung durch Auffüllung des Blutvolumens sind bei diesen Erkrankungen außerordentlich wichtig.

Ebensowenig wird der entgegengesetzte Zustand des gesteigerten Blutvolumens bei vermehrter Na-Retention ohne eine Volumenbestimmung erkannt. Eine solche Hypervolämie kann auch durch übermäßige Transfusionen entstehen. Ihre Bedeutung liegt in der bisweilen erheblichen Kreislaufbelastung, die besonders für Patienten mit Arteriosklerose oder einer Kreislaufdekompensation eine Gefahr darstellt.

Bei einer Hypovolämie wird man versuchen, das Volumendefizit auszugleichen, um wieder physiologische Verhältnisse herzustellen. Zu diesem Zweck bedient man sich der Blutersatzmittel oder des Blutes selbst. Die Wirkung der Ersatzmittel ist sehr unterschiedlich: Eine Kochsalzlösung bewirkt nur eine Volumenerhöhung für etwa 20 Minuten, danach findet eine überschießende Volumenabnahme statt. Hochmolekulare Ersatzlösungen dagegen bewirken einen überschießenden Einstrom von Plasma in den Vascularraum, der etwa das Dreifache der Infusion ausmacht. Besonders wirksam sind in dieser Beziehung die Plasmaexpander. Auch ihre Wirkungsdauer übertrifft die der anderen Mittel, d.h. es ist länger als 4 Stunden wirksam. Klinisch wird demnach in vielen Fällen die lange anhaltende Wirkung der Plasmaexpander besonders günstig erscheinen. Allerdings wird dabei vor einer Überdosierung gewarnt werden müssen. Durch die relativ starke und auch während vieler Stunden anhaltende Volumenvermehrung kann im Einzelfall ein leistungsschwaches Herz überlastet werden (GRÜNNING, ROTH).

Als weitere Transfusionsmittel stehen Vollblut und in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Erythrozyten neben vielen anderen zur Verfügung. In den weitaus meisten Fällen ist wohl das Vollblut als das ideale Infusionsmittel zu betrachten.

Daraus geht hervor, daß es in vielen Situationen sehr schwer ist, zu jeder Zeit das tatsächliche Blutvolumen zu kennen, besonders auch dann, wenn bereits mehrere Transfusionen erfolgt sind. Die einzige Möglichkeit, immer die Übersicht über das Blutvolumen zu behalten, ist die wiederholte Blutvolumenbestimmung.

Es wäre daher ein Vorteil, eine Schnellmethode zu besitzen, die plötzlich oder auch kontinuierlich auftretende Blutvolumenveränderungen erkennen läßt.

Prinzip der Blutvolumenbestimmung

Das Prinzip der Blutvolumenbestimmung ist die Verdünnungsanalyse:

gibt man zu einer unbekannten Menge einer Flüssigkeit eine bekannte Menge einer Testdosis und sorgt für eine gründliche Durchmischung, so kann man aus einer entnommenen Probe die neue Konzentration der Testdosis und damit das Verdünnungsverhältnis bestimmen. Daraus ergibt sich dann durch einfache Rechnung die Größe des zu messenden Volumens. Dieses Prinzip läßt sich auch bei der Bestimmung des im Körper zirkulierenden Blutvolumens anwenden.

Die für die Blutvolumenbestimmung zu wählende Testsubstanz muß zwei Voraussetzungen erfüllen:

1. Die Testsubstanz muß in der Lage sein, mit dem Plasma oder mit den Erythrozyten oder mit beiden eine Bindung einzugehen.

2. Die Testsubstanz muß während der ganzen Versuchsdauer im Gefäßsystem verbleiben; d.h. sie darf weder in den extravasalen Raum diffundieren noch darf sie ausgeschieden werden.

   Ein Verlust der Testsubstanz auf eine der beschriebenen Arten würde eine zu große Verdünnung und damit ein zu großes Volumen vortäuschen.

Mit Hilfe dieser Methode kann man nicht nur das Gesamtvolumen, sondern auch das Erythrozyten- und das Plasmavolumen mit geeigneten Testsubstanzen getrennt voneinander bestimmen. Das Verhältnis dieser beiden Volumen zueinander zeigt der Hämatokrit an. Bei allen Bestimmungen genügt es, von diesen vier Werten zwei zu bestimmen, aus denen sich dann die restlichen leicht errechnen lassen. Da die Messungen, wie bereits beschrieben, darauf beruhen, daß die Testsubstanz mit den Erythrozyten oder mit den Plasmaeiweißkörpern eine

Bindung eingeht, kann man entweder diese Blutbestandteile gleichzeitig oder auch getrennt mit verschiedenen Substanzen markieren oder auch nur eine davon markieren und den Hämatokrit bestimmen und dann die übrigen Werte errechnen.

Verschiedene Methoden der Blutvolumenbestimmung und deren Entwicklung

Die ersten Versuche, unter diesen Voraussetzungen das Blutvolumen zu bestimmen, wurden bereits 1892 von GREHANT und QUINQUAUD unternommen. Sie ließen im Tierversuch eine bestimmte Menge CO-Gas einatmen. Dieses CO-Gas ging mit dem Hämoglobin eine Bindung ein und somit auch mit den Erythrozyten. Nach dem Prinzip der Verdünnungsanalyse konnte dann nach entsprechender Zeit die Verdünnung der Testsubstanz gemessen und somit das Gesamtvolumen bestimmt werden. 1900 wandten dann HALDANE und SMITH dieses Verfahren auch beim Menschen an. Wegen der dieser Methode anhaftenden Mängel - das CO bindet sich nicht nur an das Hämoglobin, sondern auch an das Myoglobin, wodurch eine größere Verdünnung vorgetäuscht wird - und vor allem wegen der Toxizität des CO-Gases wurde diese Methode bald zugunsten der Farbstoffmethode verlassen.

Die Farbstoffmethode wurde erstmals 1915 von KEITH, ROWNTREE und GERACHTY angegeben und wird noch heute angewandt. Die als Testsubstanz verwendeten Farbstoffe sind Evans-Blue (T 1824), Trypanrot, Fox-Green oder Geigyblau 536. Die Methode basiert wie alle anderen auch auf dem Verdünnungsprinzip, wobei in diesem Fall die jeweilige Konzentration kolorimetrisch gemessen wird. Fehlerquellen bei dieser Methode sind:

1. Diese Farbstoffe werden zu einem - wenn auch geringen - Teil vom Retikuloendothelialgewebe aufgenommen und gespeichert.

2. Besonders in der Leber verlassen Eiweiße die Kapillaren, so daß schon ein Farbstoffverlust eintreten kann, bevor es zu einer völligen Durchmischung kommt.

KIRCHNER lehnt die Methode der Blutvolumenbestimmung mit Blaufarbstoffen in der operativen Medizin sogar ganz ab,

da sie die Erkennung einer Zyanose unmöglich machen. Der große Nachteil aber, der diesen herkömmlichen Methoden anhaftet, ist die Unmöglichkeit einer kurzfristigen Wiederholung.

Dieser Nachteil entfällt bei der Blutvolumenbestimmung mit Hilfe der radioaktiven Etikettierungstechnik. Seit 1940 gibt es derartige Methoden zur Messung des Erythrozytenvolumens. Dazu werden hauptsächlich Radiophosphor (P-32), Radiokalium (K-42), Radioeisen (Fe-55) und Radiochrom (Cr-51) verwandt. Biochemisch werden alle diese Isotopen, wenn sie in geeigneter Lösung vorliegen, nach Durchdringung der Membran innerhalb der Erythrozyten in Form einer Komplexverbindung gebunden. Das Prinzip ist immer die Verdünnungsanalyse. Bei der Verwendung von P-32, K-42 und Cr-51 muß die Etikettierung der Erythrozyten in vitro geschehen. Diese müssen vor Injektion gewaschen und ihre Aktivität gemessen werden. Die Etikettierung mit Radioeisen stellt sich dagegen schwieriger dar. Hierfür ist ein geeigneter Spender erforderlich, da das Hämoglobin nur bei Neubildung das radioaktive Eisen aufnimmt, so daß die Etikettierung der für die Untersuchung notwendigen Erythrozyten also nur in vivo gelingt und auch nur im Knochenmark einer anderen als der zu untersuchenden Person erfolgen kann, wenn eine Blutvolumenbestimmung durchgeführt werden soll.

Die andere Möglichkeit, das Blutvolumen zu bestimmen, besteht in der Markierung von Plasmaeiweißkörpern und damit in der Bestimmung des Plasmavolumens. Dies kann z.B. mit Cr-51 geschehen unter der Voraussetzung, daß das Cr-51 als Kation dreiwertig vorliegt. Dies ist von Wichtigkeit, da das Cr-51 als Kation nicht die Erythrozytenmembran durchdringen kann.

Allen diesen bisher beschriebenen Methoden überlegen ist die Plasmavolumenbestimmung mit menschlichem Serumalbumin, das in einem besonderen Verfahren (s.u.) in vitro mit radioaktivem J-131 markiert wurde. Dieses Radioactive

Iodinated Human Serum Albumin (RIHSA oder J-131-HSA) verteilt sich gut und gleichmäßig im Kreislauf und wird während der Dauer der Messung weder ausgeschieden noch von Gewebszellen adsorbiert oder gespeichert. Beim RIHSA wie bei allen anderen radioaktiven Substanzen muß man natürlich den Aktivitätsabfall pro Zeiteinheit berücksichtigen. Dieser läßt sich nach den bekannten Halbwertzeiten jederzeit genau errechnen. Bei der kurzen Dauer der Untersuchungen liegt der Aktivitätsabfall aber meist unter 1% - beim J-131 in einer Stunde 0,26% -, so daß dieser Fehler praktisch vernachlässigt werden kann. Die hohe Meßempfindlichkeit der Szintillationszähler liefert exakte Meßergebnisse.

Das Soll-Volumen

Ein erstes Ergebnis der Forschung auf dem Gebiet der Blutvolumenbestimmung war die Ermittlung von Durchschnittswerten. Diese setzte man in Beziehung zu dem jeweiligen Körpergewicht und erhielt so vergleichbare Werte. Als Durchschnittswerte wurden etwa 60 - 70 ml/kg bei der Frau und etwa 70 - 80 ml/kg beim Mann ermittelt (REIN, SCHNEIDER). Diese Relation erwies sich sehr bald als zu grob. Es ergaben sich Schwankungen um den Mittelwert von $\pm$ 20% je nach Konstitution und Habitus des Patienten. Die Blutmenge erwies sich als abhängig von der Körperbeschaffenheit. Darum schlugen BÖRNER, KOLB, SCHRÖDER vor, den Sollwert des Blutvolumens mit Hilfe des relativen Gewichts (ermitteltes Gewicht in Prozent des Sollgewichtes der Körperlänge) zu korrigieren. Andere Autoren setzten das Blutvolumen in Relation zur Körperoberfläche. Aufgrund ihrer eingehenden Untersuchungen kamen SCHRÖDER, BÖRNER und QUALO zu der Auffassung, daß die durchschnittliche Blutmenge pro kg Körpergewicht desto geringer ist, je mehr der Patient wiegt und umgekehrt. Als Ergebnis ihrer Arbeit haben sie ein Normogramm (Tabelle 1) aufgestellt, nach dem auch wir unsere Soll-Volumina errechneten.

Diese Korrelation wird jedoch durchbrochen, wenn Versuchspersonen unterschiedlichen Trainingszustandes miteinander verglichen werden. Mit zunehmendem physischem Leistungsvermögen durch Training geht nicht nur eine Zunahme des Herzgewichtes, sondern auch des Blutvolumens einher. Mögliche Ursache ist das harmonische Wachstum des Herzens, d.h. der Ventrikel und der Vorhöfe. Um die Dehnungsrezeptoren in der Vorhofwand erregen zu können, ist nunmehr ein größeres Vorhofvolumen notwendig. Die Regelung funktioniert zwar noch wie vorher, jedoch jetzt auf einem höheren Ausgangsniveau (REIN, SCHNEIDER). Nach SJÖSTRAND hängt die Vergrößerung des Blutvolumens mit der Kapillardichte der Skelettmuskulatur zusammen, die bei physischem Training zunimmt. Bei Leistungssportlern wurde eine Erhöhung des Blutvolumens von durch-

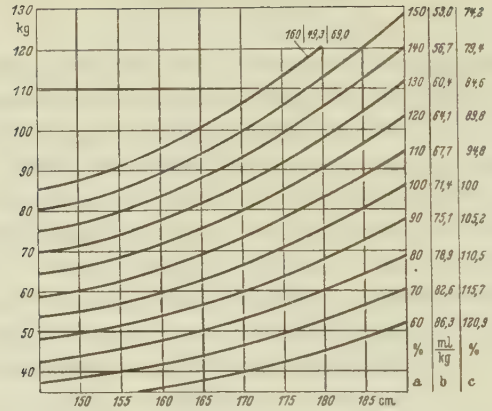


Abb. 128. Nomogramm zur Bestimmung des Sollblutvolumens nach *J. Schröder, D. Börner* und *R. Qualo*, Zeitschr. f. Kreislaufforschung, Bd. 47, Nr. 15/16, 1958, S. 717
Spalte a: Abweichung vom Sollgewicht, Spalte b: Zugehörige Blutvolumina/kg Körpergewicht, Spalte c: Zirkulierende Blutmenge in Prozent bezogen auf die Soll-Blutmenge bei Normalgewichtigen (= 100 Prozent).

Tab. 1

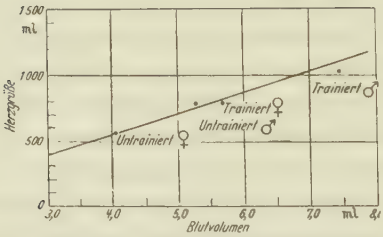


Abb. 108. Relation zwischen Herzgröße und Blutvolumen. Zunahme von Herzgröße und Blutvolumen durch Training. Das Blutvolumen ist in Liter angegeben und nicht, wie irrtümlich an der Abszisse angegeben, in ml. [Nach T. SJÖSTRAND: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 22, 143 (1956)]

Tab. 2

schnittlich 51 auf 71 festgestellt, d.h. um 40%. Nach Ansicht anderer Autoren wäre es daher besser, das Blutvolumen in unmittelbare Beziehung zum Herzgewicht zu setzen (Tabelle 2) (REINDELL). Weiterhin verdient bei der Sollvolumenbestimmung das Alter des Patienten gebührende Berücksichtigung. Nach REEVE, ODDIE, BOWMAN, RUNDEE sinkt das Gesamtblutvolumen bei älteren (über 60 Jahre) Menschen, bezogen auf ihr Gewicht und ihre Körperoberfläche, auf etwa 65 - 80% ab. Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren haben NADLER, HIDALGO und BLOCK in einer großen Versuchsreihe folgende Sollvolumenformel ermittelt:

$$BV = 0{,}3669\ H^3 + 0{,}0321\ W + 0{,}6041,$$

wobei

H = Größe in m,
W = Gewicht in kg

ist.

Diese kurzen Hinweise auf die verschiedenen Faktoren, welche auf die Größe des Sollvolumens Einfluß haben, zeigen auf, daß es sich bei dem Sollvolumen nur um eine ungefähre Richtgröße handelt.

Verwendung radioaktiver Isotope zur Blutvolumenbestimmung

Die Entdeckung der künstlichen Radioaktivität durch JOLIOT-CURIE (1932) schuf die Möglichkeit der Verwendung radioaktiver Isotope körpereigner Elemente.

Diese haben den Vorteil, daß sie in den Stoffwechsel eingehen und somit früher oder später ausgeschieden werden. Die Gesamtstrahlendosis im Körper ist daher geringer als bei einem Element, das nicht ausgeschieden wird. Ein Maß für diese Verminderung gibt der Begriff der "wirksamen Halbwertzeit" (QUIMBY, WASER). Diese Größe entspricht der Zeit, in der die Strahlungsaktivität eines Isotopes im menschlichen Körper auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes absinkt. Sie wird nur bei völlig fehlender Ausscheidung, also vollständiger Retention oder bei sehr raschem Zerfall gleich der physikalischen Halbwertzeit sein. Bei den kreislaufanalytisch verwendeten Isotopen ist dies nicht der Fall. Es ist also die wirksame Halbwertzeit kleiner als die physikalische Halbwertzeit.

Voraussetzung für die Verwendung von Isotopen auf diesem Gebiet ist, daß sie auch in den kleinsten Dosen pharmakologisch unwirksam, besonders herz- und gefäßinaktiv sind. Solange dann die Strahlendosis unterhalb der Toleranzgrenze gewählt wird, ist die Verabreichung dieser radioaktiven Bioelemente gefahrlos.

Bei der Inkorporierung von radioaktiven Substanzen zu therapeutischen oder Untersuchungszwecken stellt sich die Frage nach der Strahlenbelastung des Körpers. Für Kreislaufuntersuchungen, zu denen auch die Blutvolumenbestimmung gehört, werden nur sehr geringe Mengen radioaktiver Substanzen benötigt. Die Strahlenbelastung ist im folgenden äußerst geringfügig. Die Gesamtstrahlendosis für ein Organ oder den ganzen Körper setzt sich aus der β- und γ-Strahlung zusammen. Ihre Berechnung kann Schwierigkeiten bereiten, da die Verteilung der radioaktiven Stoffe nicht gleichmäßig

ist und an manchen Orten sogar eine Speicherung erfolgt (Schilddrüse).

Man wird also jeweils nur eine Energiedosisleistung für den gesamten Körper, für ein bestimmtes Organ (Schilddrüse) oder z.B. für den Vaskularraum berechnen können.

Die Ermittlung der Energiedosisleistung bzw. der Strahlenbelastung eines Isotopes - in der vorliegenden Arbeit am Beispiel des verwendeten J-131 - erfolgt nach folgenden Formeln (JACOBI). Die Berechnung gilt speziell für die einmalige kurzzeitige Aufnahme einer Aktivität im menschlichen Organismus.

$$\frac{dD}{dt}\ (\text{rem/h}) = 2{,}13\ \frac{f \cdot A_K\ (\mu C) \cdot \sum(RBW \cdot E_{eff\ (MeV)})}{m\ (g)} \cdot e^{-\frac{0{,}69t}{t_{1/2eff}}}$$

Die bis zur Zeit t und im Organ auftretende Dosis folgt hieraus durch Integration.

$$D\ (\text{rem}) = 74\ \frac{f \cdot A_K \cdot \sum(RBW \cdot E_{eff}) \cdot t_{1/2eff})}{m} \cdot \left(1 - e^{-\frac{0{,}69t}{t_{1/2eff}}}\right)$$

Wobei

A	die Aktivität im Organ,
E_{eff}	die effektive absorbierte Energie in MeV pro Zerfall,
$t_{1/2eff}$	die effektive Halbwertzeit im Organ in Tagen (d),
m	die Masse des Organs in Gramm (g),
RBW	die relative biologische Wirksamkeit (RBW für Jod^{131} = 1),
2,13	der Faktor, der aus der Umrechnung der Einheiten von Aktivität und Energie resultiert,
f	der Anteil der zugeführten Aktivität, der in das betrachtete Organ gelangt,

ist.

Im vorliegenden speziellen Fall ist die Strahlenbelastung des Körpers nach Applikation von 21 /uC J-131-HSA - das ist die Gesamtdosis bei insgesamt drei Untersuchungen (s.u.) - zu berechnen. Für den Vaskularraum ergibt sich für die ersten 24 Stunden eine Dosis von etwa 0,5 mrem und bis zum vollständigen Zerfall des Jods eine Dosis von 2,5 mrem, wenn man die Ausscheidungsrate aus dem Blutgefäßsystem mit 10% für die erste Stunde annimmt. Für den Gesamt-Organismus ergeben sich bei $t_{1/2\ eff} = 6{,}3$ Tage für die ersten 24 Stunden etwa 0,2 mrem und für den gesamten Zeitraum bis zur vollständigen Ausscheidung angenähert 2 mrem. Im Vergleich hierzu beträgt die höchstzulässige Gesamtkörperdosis beim Menschen in einem Vierteljahr 3 rem und in einem Jahr 5 rem. Die verabfolgte Gesamtkörperdosis liegt also weit unter der Toleranz.

Wesentlich höher liegt die Dosis für die Schilddrüse. Da wir aber die Schilddrüse vor der Untersuchung mit Gaben von Jodkali blockieren, speichert sie kein Jod und unterliegt somit keiner erhöhten Strahlenbelastung. Auch bei einer nicht blockierten Schilddrüse ist die Gefahr einer Speicherung gering, da in dem von uns verwandten RIHSA der Gehalt des anorganischen Jods weniger als 1% beträgt.

Bei der Auswahl des für einen bestimmten Zweck zu verwendenden Isotopes muß meist zwischen den Kriterien der physiologischen Eigenschaften (Körpereigenheit, Diffusion, Ausscheidung) und der Strahlencharakteristik (Energie und Art der Strahlung, HWZ, Meßbarkeit, Toleranzdosis) ein Kompromiß geschlossen werden. Eine Übersicht über die in der Hauptsache kreislaufanalytisch verwendeten radioaktiven Isotope mit ihren Halbwertzeiten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3

Aufstellung der kreislaufanalytisch verwendeten radioaktiven Isotope

Isotope	Physikalische HWZ	Effektive HWZ	Hämodynamische HWZ	Untersuchungen
J-131 HSA	8 d	6,3 d		Blutvolumenbestimmung Herz- und Kreisdiagnostik
J-131	8 d	6,3 d		Gewebsclearance Durchblutungstest
P-32	14,3 d	13 d	1 m E: 1 d	Markierung der Erythrozyten Erythrozytenvolumen Kreislaufuntersuchungen
Fe-59	46,3 d		1,6 - 2 h E: 120 d	Plasmavolumen Markierung der Erythrozyten Kreislaufuntersuchungen
Cr-51	26,5 d		4h($CrCl_3$) 6h(Na_2CrO_4) E: 20 d	Markierung der Erythrozyten Erythrozytenvolumen Lebensdauer der Erythrozyten
Na-24	14,8 h	14,4 h	3 m	Kreislaufuntersuchungen Gewebsclearance
Au-198	2,69 d			Selektive Radiokardiographie Leberdurchblutung
K-42	12,4 h	12,0 h	9 m E: 35 h	Kreislaufdiagnostik

E: HWZ (Halbwertzeit) für Erythrozytenaktivität.

nach HEIM, SCHUMACHER, FROST

Herstellung und Verwendung des RI-131-HSA, im besonderen zur Blutvolumenbestimmung

Das Humanalbumin liegt als ein Molekül vor, das aus einer einzigen Polypeptidkette mit etwa 550 Aminosäuren besteht, wobei alle essentiellen vertreten sind. Pro Molekül finden sich 17 -S - S- Brücken und eine frei -SH -Gruppe. Albumin enthält reichlich Glutamin- und Asparaginsäure und stellt daher ein saures Protein dar; der isoelektrische Punkt liegt bei pH 4,7. Die Anreicherung von Tyrosin im Albumin schafft die Voraussetzung zur Jodierung, wobei Mono- und Dijodtyrosin entstehen. Das Molekulargewicht des Humanalbumins beträgt 68 000. Albumin umfaßt normalerweise 55% aller Plasmaproteine; wegen seines relativ kleinen Moleküles ist es aber zu etwa 80% für die Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes verantwortlich. Das Ionenbindungsvermögen, unter anderem für Anionen, ist sehr hoch. Deshalb kommen diesem Plasmaeiweißkörper wichtige Transportfunktionen für Ionen und unter anderem für lipophile Moleküle zu. Das Albumin stellt ein Aminosäurederivat mit großem nutritivem Wert dar, da ja alle essentiellen Aminosäuren vorhanden sind.

Die Jodierung erfolgt bei pH 9 mit Jodmonochlorid. Der Jodierungsgrad beträgt 1 Atom Jod pro Molekül Albumin, das ungebundene Jod übersteigt bei einem 20 Tage alten Präparat die 1%-Grenze nie. Das jodierte Albumin wird steril in spezifischen Aktivitäten geliefert. RIHSA muß im Kühlschrank bei Temperaturen zwischen 2 und 10° C aufbewahrt werden. Die Präparate, die verwendet werden, sollten nicht älter als eine Woche sein (KISTLER, HUGLI).

Zur Durchführung einer üblichen Blutvolumenbestimmung werden etwa 7,5 µC RIHSA-Lösung mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung in einer 100 ml fassenden Weithalsflasche vermischt und von dieser Mischung genau 20 ml sowohl dem Patienten injiziert als auch in eine vorher abgemessene Menge Leitungswasser (2 Liter) gegeben (= Standardlösung). Nach voll-

ständiger Durchmischung der RIHSA-Lösung mit dem Patientenblut (bei der Normalmethode 10 - 15 Minuten) wird eine Blutprobe von 2 ml entnommen, deren Gerinnungsfähigkeit durch Hinzufügung von Heparin aufgehoben wird. Eine gleiche Probe von 2 ml wird der Standardlösung entnommen. Die Aktivität beider Proben wird im Bohrlochkristall gemessen und unter Berücksichtigung des Nulleffektes (NE) das Gesamtblutvolumen errechnet. Dies geschieht in folgender Weise:

Es verhält sich die injizierte Aktivität (a) zum Gesamtblutvolumen (x) wie die injizierte Aktivität zum bekannten Standardvolumen von 2 l. Das Maß für das Verhältnis von a zu x ist die abgenommene Blutprobe (b), d.h. es ist:

$$b = \frac{a}{x}$$

Das Maß für das Verhältnis a zum Standardvolumen von 2l ist die Standardprobe (c), d.h. es ist:

$$c = \frac{a}{2\,l}$$

Daraus ergibt sich:

$$\frac{b}{c} = \frac{a/x}{a/2\,l} = \frac{a \,.\, 2\,l}{a\,x} = \frac{2\,l}{x}$$

$$x = \frac{2\,l \,.\, c}{b}$$

$$\text{Gesamtvolumen} = \frac{2 \text{ x Standardprobe}}{\text{Blutprobe}} \text{ Liter}$$

Unerläßlich ist außerdem die Bestimmung des Hämatokritwertes zur Errechnung des Erythrozyten- und Plasmavolumens aus dem Gesamtvolumen.

Eine Wiederholung kann beliebig oft und jederzeit erfolgen, nur muß jedesmal vor der Untersuchung der NE im Blut des Patienten bestimmt und berücksichtigt werden.

Die Vorteile dieser Methode sind:

1. Leichte und sichere Herstellung des RIHSA, die industriell erfolgt und dem Untersuchenden standardisiert zur Verfügung steht.

2. Die Wiederholbarkeit der Methode.

3. Die Zerfallsenergien und die HWZ des J-131 liegen in Bereichen, welche die verwendete Strahlendosis unter der Toleranzdosis (s.o.) halten und somit die Messungen über mehrere Stunden ausgedehnt werden können.

4. Plasma- und Blutvolumen lassen sich gleichzeitig bestimmen, ohne daß das eine unter Zuhilfenahme des Hämatokrits aus dem anderen errechnet werden müßte. Zu diesem Zweck wird die entnommene Blutprobe zentrifugiert und dann das Plasma abpipettiert. Aus der Plasmaaktivität wird dann das Plasmavolumen direkt errechnet. Der Hämatokritfehler ist der gleiche wie bei anderen Methoden (gemeint ist die Inkonstanz des Verhältnisses Erythrozytenvolumen/Blutvolumen in verschiedenen Gefäßen desselben Individuums).

Hämatokrit

Unter dem Hämatokritwert versteht man den Anteil des Erythrozytenvolumens am Gesamtblutvolumen in Prozenten. Die physiologischen Werte sind beim Mann 46 - 47%, bei der Frau 42 - 43%. Die übliche Methode der Hämatokritbestimmung besteht im Zentrifugieren einer heparinisierten Vollblutprobe. Man verwendet dazu ein in 100 Teilstriche graduiertes Meßröhrchen, das bei 3 000 Umdrehungen pro Minute und 30 - 40 Minuten lang zentrifugiert wird. Dabei setzen sich die Blutzellen als Schleudersatz ab und der Hämatokritwert ist direkt in Prozenten ablesbar. Zwei einschränkende Bedingungen müssen dabei berücksichtigt werden:

1. Es verbleibt beim Zentrifugieren zwischen den Blutzellen noch Plasma, das sogenannte "trapped plasma", das nach VAQUEZ etwa 0,98% beträgt.

2. Es besteht ein Unterschied zwischen dem sogenannten "peripheren" Hämatokritwert, den man bei der Punktion peripherer Venen erhält, und dem zentralen Hämatokritwert, wie er sich im Herzen und den großen Gefäßen findet. Der durchschnittliche Wert beträgt 92% des peripheren Wertes.

Andere Autoren (WOLLHEIM, BECKER, SCHNEIDER und v. DONNERSMARK) konnten diesen Unterschied nicht beweisen. Sie fanden übereinstimmend nie eine Differenz zwischen Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit unter 0,98%. In den weitaus meisten Fällen war überhaupt keine Differenz festzustellen. Wir haben darum auf eine Korrektur unserer Werte mit dem oben angegebenen Faktor verzichtet, besonders da wir für unsere Bestimmungen stets Blut aus den Venen des Armes - also kein kapilläres Blut - entnommen haben.

Eine andere Methode ist der von ZIPF angegebene "Isotopenhämatokrit". Dabei wird nach Markierung des Plasmas bei Abnahme der Blutprobe die Aktivität in gleich großen Vollblut- und Plasmaproben gemessen und der Isotopenhämatokrit nach folgender Formel errechnet:

$$\text{Hämatokrit } (\%) = 100\left(1 - \frac{\text{Aktivität der Vollblutprobe}}{\text{Aktivität der Plasmaprobe}}\right)$$

Eine weitere Möglichkeit der Bestimmung des Isotopenhämatokrits ist die Doppelmarkierung sowohl der Erythrozyten (mit P-32) als auch des Plasmas (mit J-131-HSA) und dann die Messung beider Phasen getrennt voneinander (SCHREIBER). LUDES und LEHNERT benutzen für diese Zwecke einen sogenannten Impulshöhenanalysator, der die Energiespektren verschiedener Isotope qualitativ und quantitativ voneinander trennen kann. Bei großer Meßempfindlichkeit korrigiert diese Kombination nicht nur eine eventuelle ungenügende Abtrennung von Plasma und Erythrozyten, sondern auch die peripheren und zentralen Hämatokritdifferenzen.

Wir haben bei unseren Untersuchungen die Hämatokritwerte mit einem neuen Gerät der Firma "Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, Ohio" bestimmt. Bei dem Gerät handelt es sich um einen "Elektronen-Mikro-Hämatokrit" YSI Modell 30. Das Prinzip des Gerätes ist die Messung des spezifischen elektrischen Widerstandes der Erythrozyten. Zu diesem Zweck werden 2 - 3 Tropfen (0,02 ml) Blut in eine Kapillarzelle aufgesogen und diese dann in den Elektronen-Mikro-Hämatokrit eingelegt. Die Leitfähigkeit dieses genau bemessenen Blutvolumens (nur das, welches sich zwischen den beiden Elektroden in der Zelle befindet) wird gemessen und das Resultat direkt auf einer Skala in Prozenten abgelesen. Die Meßdauer des gesamten Vorganges beträgt weniger als 30 Sekunden. Nur Vollblut oder heparinisiertes Blut ergeben genaue Werte. Oxalate verändern den Widerstand zu stark. Andere Antikoagulantien sind noch nicht ausreichend erprobt.

Wir haben bei 25 Patienten in vergleichender Untersuchung den venösen Hämatokrit in der herkömmlichen Art (s.o.) und mit dem Elektronen-Mikro-Hämatokrit bestimmt. Dabei stellten wir fest, daß die Differenz in keinem Fall größer als 1% war, wobei sicher der mit dem Elektronen-Mikro-Hämatokrit gemessene Wert der genauere ist (s. Tabelle 4). Wir fanden weitgehende Übereinstimmung mit Untersuchungen von KERNEN, WURZEL und OKADA, die zum gleichen Ergebnis gelangten.

Aus den oben angeführten Gründen haben wir auf die Korrektur der venösen Hämatokritwerte verzichtet. Bei der Elektronen-Mikro-Methode können wir auch auf die Korrektur mit dem Faktor (0,98%), der das sogenannte "trapped plasma" berücksichtigt, verzichten, da das Plasma bei einer Widerstandsmessung der Erythrozyten keine Rolle spielt. Der auf der Skala des Gerätes abgelesene Wert ist also immer der endgültige.

Tabelle 4

Vergleich verschiedener Hämatokritwerte
(Elektronen-Hämatokrit-Zentrifuge)

Patient	Elektronen-Hämatokritwert	Zentrifugen-Hämatokritwert
1. O.	39,5	40,0
2. Z.	36,0	35,0
3. O.	40,0	39,0
4. Sch.	30,5	31,5
5. R.	50,5	49,5
6. H.	44,0	43,5
7. K.	40,0	40,5
8. Sch.	30,0	30,0
9. W.	49,5	49,0
10. M.	47,0	46,5
11. N.	39,0	38,0
12. W.	41,0	40,0
13. F.	45,0	46,0
14. Sch.	42,0	42,5
15. S.	43,0	43,0
16. v.R.	40,0	39,5
17. D.	48,0	49,0
18. Sch.	46,0	46,0
19. K.	45,5	45,0
20. G.	45,0	44,5
21. V.	41,5	41,5
22. K.	46,5	47,0
23. St.	41,0	40,0
24. C.	32,5	33,0
25. A.	49,0	49,0

Messung des Blutverlustes während der Operation

Das Problem des intraoperativen Blutverlustes war aus naheliegenden Gründen allezeit für den Chirurgen von brennendem Interesse. Besondere Schwierigkeiten stellten sich dabei der Entwicklung einer Methode entgegen, die in der Lage ist, in einem kurzen Zeitraum eine Aussage über die Größe des Blutverlustes zu machen. Die rasche Bestimmung des Blutverlustes nach oder besonders während einer Operation würde den Arzt in die Lage versetzen, plötzlich oder kontinuierlich auftretende Blutverluste sofort in ihrem ganzen Ausmaß zu erfassen. Dementsprechend wäre das therapeutische Handeln - nämlich der adäquate Volumenersatz - in exakter Weise festgelegt.

Die ersten routinemäßigen Messungen des Blutverlustes während der Operation wurden von GATCH und LITTLE 1924 durchgeführt. Sie bedienten sich dabei der kolorimetrischen Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration in der Waschlösung, in der sie alle Materialien, wie Tupfer, Tücher, Kittel, Instrumente etc., die mit Patientenblut in Berührung gekommen waren, auswuschen.

Seither hat es an Versuchen nicht gefehlt, den Blutverlust während der Operation zu messen. Folgende Methoden sind dabei entwickelt worden:

1. Die kolorimetrische Methode (GATCH, LITTLE), s.o.
2. Die gravimetrische Methode (RAINS 1953).
   Hier wird der Blutverlust aus dem Gewichtsverlust des Patienten errechnet. Um den Patienten unter dauernder Gewichtskontrolle zu haben, bedient man sich der DOHRMANNschen Spezialwaage. Exstirpiertes bzw. implantiertes Material wird gesondert berücksichtigt.

3. Den Blutverlust-Monitor (LE VEEN, RUBRICIUS 1958).

Diese Methode beruht auf der Erfahrung, daß das einer bestimmten Menge destillierten Wassers zugeführte Blut die Leitfähigkeit dieser Lösung erhöht. Diese Widerstandserniedrigung wird bei dem genannten Gerät mit Hilfe einer WHEATSTONEschen Brücke gemessen und dadurch die zugeführte Blutmenge ermittelt. Der Nachteil des Monitors ist es, daß Elektrolytlösungen die Leitfähigkeit des destillierten Wassers ebenfalls stark beeinflussen und somit leicht das Bild verfälschen. Daher ergeben sich sofort Ungenauigkeiten, wenn Operationstücher, die mit Kochsalzlösung angefeuchtet wurden, gemessen werden. Außerdem bleiben bei dieser Methode unberücksichtigt:

a) Flüssigkeitsverlust durch Haut und Lunge (COLLER, MADDOCK, PAQUIN geben dafür als Normalwerte unter Grundumsatzbedingungen auf:

17-21 g/qm/h bzw. 0,75 g/kg/h).

b) Flüssigkeitsverdunstungen aus eröffneten Körperhöhlen und großen Wundflächen.

c) Es werden fälschlicherweise andere Flüssigkeitsmengen miterfaßt, so z.B. Ergüsse, Magensaft, Gallenflüssigkeit etc., die in Tupfern und Tüchern erhalten sind.

4. kommen darüber hinaus alle üblichen Blutvolumenbestimmungsmethoden hinzu, soweit sie wiederholbar sind, einschließlich aller Isotopenmethoden.

Volemetron-Apparat

Ein neues Gerät wurde speziell für die Blutvolumenbestimmung mit J-131 in den USA entwickelt (WILLIAMS, FINE). Sein Prinzip ist ebenfalls die Verdünnungsanalyse, doch erfolgt die Berechnung des Volumens in anderer Weise. Unter der bekannten Voraussetzung, daß das Volumen des Raumes, in dem sich eine Testsubstanz verteilt, durch die zu beobachtende Verdünnung einer bekannten Menge dieser in den Raum eingeführten Substanz bestimmt werden kann, gilt hier:

$$V \text{ (Gesamtvolumen)} = \frac{N(\text{Menge der injizierten Testsubstanz})}{n(\text{Konzentration der Testdosis in der Probe})}$$

Als Testsubstanz wird J-131-HSA benutzt.

Der Nachteil dieser Methoden liegt in der Kulmination verschiedener Fehler, welche aus den Ungenauigkeiten jeder einzelnen volumetrischen Messung resultieren, die zur Bestimmung von N und n notwendig sind. N wird bestimmt aus der gemessenen Nettoaktivität einer verdünnten, bestimmten Menge Lösung des injizierten Testmaterials sowie des Volumens der injizierten Lösung. Hierbei treten vier Fehlerquellen in Erscheinung:

1. der normale statistische Meßfehler;
2. Schwankung des NE während der Messung;
3. Aktivitätsverlust durch Adsorption des Testmaterials an Glaswaren;
4. Verlust einer gewissen Menge des Testmaterials, das nach Injektion in der Spritze zurückbleibt.

Ungenauigkeiten bei n, die V am meisten betreffen, kommen vor, wenn aufgrund persistierender Radioaktivität von vor-

her gemachten Bestimmungen die spezifische Aktivität der Probe vor der Mischung, die ja von der spezifischen Aktivität der Probe nach der Mischung zu subtrahieren ist, zunimmt. Das Volemetron-Gerät versucht, die aufgezeigten Fehlerquellen durch Hin- und Zurückmessung der Spritzen zu verringern.

Der grundlegende Unterschied zu der von uns verwandten Blutvolumenbestimmungsmethode ist der Verzicht auf die Benutzung einer sogenannten Standardlösung als Bezugssystem. Zumindest die für N erwähnten Fehlerquellen werden mit Hilfe dieser Standardlösung aber eliminiert. Die genaue Messung der Testdosis (Fehler 1 und 2) ist hier unwichtig, weil sowohl in das Blutvolumen des Patienten als auch in den Standard in jedem Fall die gleiche Menge Aktivität gegeben wird; noch dazu unter den gleichen Bedingungen, so daß auch die Adsorption von Aktivität an Glaswaren und das Zurückbleiben von Aktivität bei der Injektion in der Spritze vernachlässigt werden können. Man hat unter diesen Bedingungen unter allen Umständen das gleiche Volumen Testsubstanz mit der gleichen Aktivität sowohl im Blutvolumen des Patienten als auch im Standard, so daß wir hier im Standard ein objektives Maß für die in den Kreislauf eingebrachte Aktivität besitzen.

Die für n erwähnte Fehlerquelle läßt sich auch bei unserer Methode nicht ausschalten.

Die Volemetron-Apparatur versucht, wie oben erwähnt, diese Fehlerquellen auszuschalten, indem die Spritzen vor und nach Injektion gemessen werden. Die durch Adsorption und Zurückbleiben von Aktivität in der Spritze entstehenden Differenzen können somit korrigiert werden. Der Vorteil des Gerätes ist eine weitgehende Automatisierung und somit Vereinfachung der Methode. Jedoch ist die Zeit vom Beginn der

Untersuchung bis zur Lieferung des Ergebnisses erheblich länger als bei der hier beschriebenen Methode. Es werden 15 - 20 Minuten angegeben. Darunter ist nur die Zeit der reinen Meßdauer zu verstehen. Zeitverluste, die durch technische Schwierigkeiten, die z.B. bei der Durchführung der Injektion entstehen können, sind nicht mit einbegriffen.

Methodik des Schnellverfahrens zur Bestimmung des Blutvolumens während Operationen

Das Ziel dieser Methode ist, zu jedem beliebigen Zeitpunkt vor, während oder nach der Operation in kürzester Zeit das jeweilige Blutvolumen des Patienten bestimmen zu können. Wir sind dabei von dem Standpunkt ausgegangen, daß dafür weniger die genaueste Methode erstrebenswert ist, als vielmehr eine solche Methode, die möglichst leicht zu handhaben ist und die vor allem rasch, d.h. in wenigen Minuten, ein zuverlässiges Resultat liefert. Um dieses Ziel zu erreichen, muß sie folgende Bedingungen erfüllen:

1. Sie muß in wenigen Minuten das Blutvolumen bestimmen können.
2. Sie muß trotz der Schnelligkeit angenähert exakte Werte liefern.
3. Sie muß jederzeit und beliebig oft zu wiederholen sein.
4. Sie muß möglichst einfach zu handhaben sein, so daß sie z.B. vom Anästhesisten ohne große Mehrarbeit neben seinen anderen Aufgaben durchgeführt werden kann.
5. Sie muß für den Patienten vollkommen gefahrlos sein. Da nur Blutvolumenbestimmungen mit radioaktiven Isotopen in dieser Weise wiederholbar sind, kommt nur eine dieser Methoden in Frage. Die Markierung des Plasmas mit J-131-HSA ist von allen Verfahren am leichtesten zu handhaben. Es bedarf keiner Vorbereitung, da das RIHSA ständig fertig zur Verfügung steht und sofort injiziert werden kann. Jede Erythrozytenmarkierung bedarf längerer Vorbereitungen (s.o.), ist also nicht schnell genug einsatzbereit und bereitet bei mehrmaliger Wiederholung Schwierigkeiten.

Die entscheidenden Änderungen gegenüber der normalen Blutvolumenbestimmung mit RIHSA sind folgende:

1. Statt einer 15-minütigen Durchmischungszeit benutzen wir nur eine von 3 Minuten.
2. So viel Vorarbeiten wie irgend möglich werden durch eine eingehende Planung bereits vor Beginn der Operation ausgeführt, dadurch läßt sich die Bestimmungsdauer erheblich verkürzen.
3. Den Vorgang der Berechnung haben wir auf ein Mindestmaß reduziert, indem wir eine Tabelle entwickelt haben (Tabelle 5), auf der sofort mit Hilfe von Standardimpulszahl und Blutprobenimpulszahl das Blutvolumen abzulesen ist.

Im einzelnen wird die Untersuchung nach folgendem Schema durchgeführt:

Es ist empfehlenswert, dem Patienten, bei dem eine Blutvolumenbestimmung durchgeführt werden soll, sicherheitshalber einen Tag zuvor 2 - 3 Eßlöffel Jodkali zu geben, um die Schilddrüse zu blockieren. In dringenden Fällen kann darauf verzichtet werden, da bei frischem RIHSA weniger als 1% anorganisches Jod vorhanden ist. Gelegentlich ist eine Gabe von Jodkali auch nicht möglich, z.B. bei Pylorusstenosen und anderen Erkrankungen des Magen-Darmtraktes.

Durchführung:

1. In eine sterile 100 ml fassende Weithalsflasche, die 50 ml physiologische Kochsalzlösung enthält, werden 7,5 µC des RIHSA zur Herstellung der Injektionslösung gegeben.

   Bei der Herstellung der Injektionslösungen für die Wiederholungsbestimmungen ist es notwendig, die Aktivität zu erhöhen. Daher setzt man den 50 ml Kochsalzlösung für die erste Wiederholungsbestimmung 15 µC, für die zweite Wiederholungsbestimmung 30 µC etc. zu.

2. Von dieser Injektionslösung (mit 7,5 µC) werden 20 ml in eine Injektionsspritze aufgezogen. Diese 20 ml werden in eine mit genau 2 l Leitungswasser gefüllte Glasflasche gegeben. Es ist unbedingt notwendig, diese Standardlösung sorgfältig zu schütteln, um eine gleichmäßige Durchmischung zu erhalten. Von dieser Standardlösung werden dann sofort mit einer Vollpipette genau 2 ml entnommen, in ein Meßröhrchen eingefüllt und die Aktivität der Probe gemessen. Die Impulszahl pro Minute wird abgelesen, der NE abgezogen und dann auf der Blutvolumentabelle die diesem Wert entsprechende Kurve aufgesucht und gekennzeichnet.

3. Zum gewünschten Zeitpunkt werden dann von der Injektionslösung weitere 20 ml in eine Injektionsspritze aufgezogen und dem Patienten injiziert.

   Nach genau 3 Minuten wird eine Blutprobe entnommen. Die Aktivität der 2 ml-Probe wird gemessen.

4. Zur Ermittlung des Gesamtvolumens wird nun auf der Blutvolumentabelle auf der Abszisse der Punkt aufgesucht, der der Impulszahl pro Minute der Blutprobe abzüglich des NE entspricht. Von diesem Punkt geht man parallel zur Ordinate senkrecht nach oben und sucht den Schnittpunkt mit der gekennzeichneten Standardkurve auf. Der diesem Standardkurvenpunkt entsprechende Punkt auf der Ordinate gibt das Gesamtblutvolumen an.

5. Zur Bestimmung des Hämatokritwertes werden wenige Tropfen Blut in die Kapillarzelle des Elektronen-Mikro-Hämatokrits aufgezogen. Die Kammer wird in den Apparat eingelegt und der Hämatokritwert sofort abgelesen.

6. Eine Wiederholungsbestimmung kann zu jeder Zeit und beliebig oft erfolgen. Lediglich muß vor der Injektion des RIHSA eine Blutprobe als NE entnommen werden. Um brauchbare Werte zu erzielen, muß bei den Wiederholungen die Aktivität erhöht werden. Aus diesem Grunde wird bei der ersten Wiederholung die doppelte, bei der zweiten

Wiederholung die vierfache etc. Aktivität injiziert. Die Aktivität der Blutentnahme vor der Injektion (Blut-NE) wird dann von der Aktivität der Blutprobe nach der Injektion des RIHSA subtrahiert. Dividiert man dann noch die so errechnete Impulszahl bei der ersten Wiederholung durch zwei, bei der zweiten Wiederholung durch vier etc., so kann man mit dieser Blutimpulszahl und der vorher ermittelten Standardimpulszahl auf der Blutvolumentabelle das Gesamtvolumen ablesen.

Es hat sich als unnötig erwiesen, auch von den anderen für die Wiederholungsbestimmungen bestimmten Injektionslösungen Standards herzustellen, da - eine genaue Verwendung der angegebenen /uC-Mengen vorausgesetzt - eine Verdopplung bzw. eine Vervierfachung der Standardaktivität eintritt. Um umständliche Rechnereien zu vermeiden und um die Verwendung nur einer, möglichst übersichtlichen Tabelle zu ermöglichen, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, immer nur einen Standardwert zu benutzen und dafür die Blutimpulszahlen in der oben beschriebenen Weise umzurechnen.

Der Hämatokrit kann ebenfalls ohne weiteres jederzeit und beliebig oft wiederholt werden.

Es ist an sich bei der Normal-Methode unwichtig, welche Aktivität für die erste Injektion verwandt wird, solange sie unterhalb der Toleranzgrenze gewählt wird. Auch ist das genaue Ausmessen der Aktivität nicht unbedingt erforderlich, da wir im Standard ein sehr genaues Maß der tatsächlich injizierten Aktivität besitzen. Wir haben die Dosis von 7,5 /uC recht willkürlich und aus rein praktischen Gründen gewählt.

Für die Schnellmethode ist aber die möglichst genaue Verwendung der angegebenen /uC-Mengen von Wichtigkeit,

weil unter dieser Bedingung der Standardwert immer innerhalb bestimmter enger Grenzen liegt. Das ist von Vorteil für die Verwendung unserer Blutvolumentabelle. Wir haben in einer Versuchsreihe festgestellt, daß die Standardimpulszahl - alle Fehlermöglichkeiten eingeschlossen - bei Verwendung von 7,5 µC immer zwischen 2 500 Imp./min. und 3 500 Imp./min. liegt. Wir haben darum unsere Blutvolumentabelle nur für die Standardimpulszahlen 2 000 und 4 000 hergestellt.

Sind bei der Wahl der Aktivität der Erstinjektion noch gewisse Freiheiten gelassen, so ist es aber von größter Bedeutung, daß bei den Wiederholungsbestimmungen jeweils ganz genau die doppelte Aktivität injiziert wird. Nur so können wir uns auf e i n e n Standardwert beschränken. Eine Forderung, die technisch keinerlei Schwierigkeiten bietet.

In der Praxis sieht der oben beschriebene Rechenvorgang aus wie folgt:

Beispiel

NE = 200 Imp./min.

Standard: 3 200 Imp./min.
- NE = 3 000 Imp./min.

1. Messung:

Blutprobe: 1 400 Imp./min.
- NE = 1 200 Imp./min.

Ablesen auf der Blutvolumentabelle ergibt: 5 l Blut.

2. Messung (doppelte Aktivität):

Blut-NE: 1 200 Imp./min.
- NE = 1 000 Imp./min.

Blutprobe: 3 600 Imp./min.
- NE " -Blut-NE = 2 400 Imp./min. : 2
= 1 200 Imp./min.

Ablesen auf der Blutvolumentabelle ergibt: 5 l Blut.

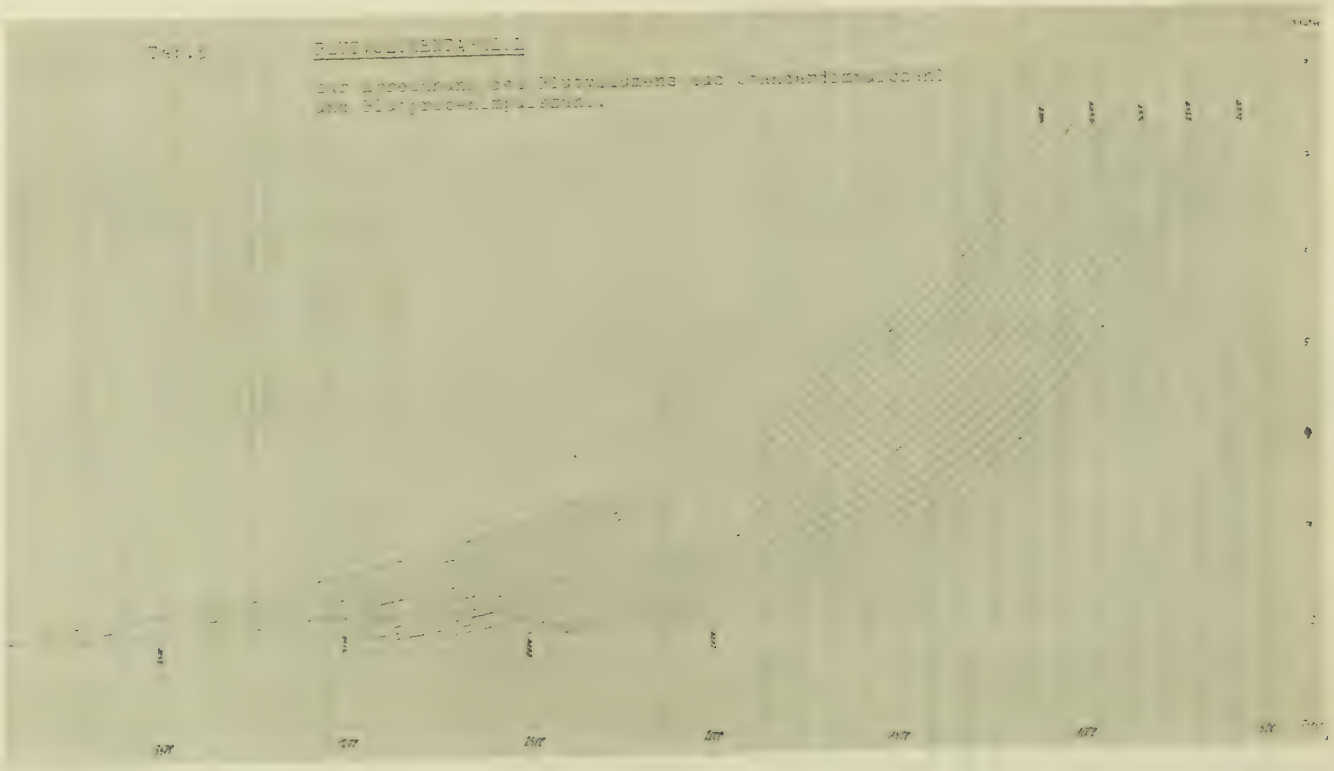
3. Messung (vierfache Aktivität):

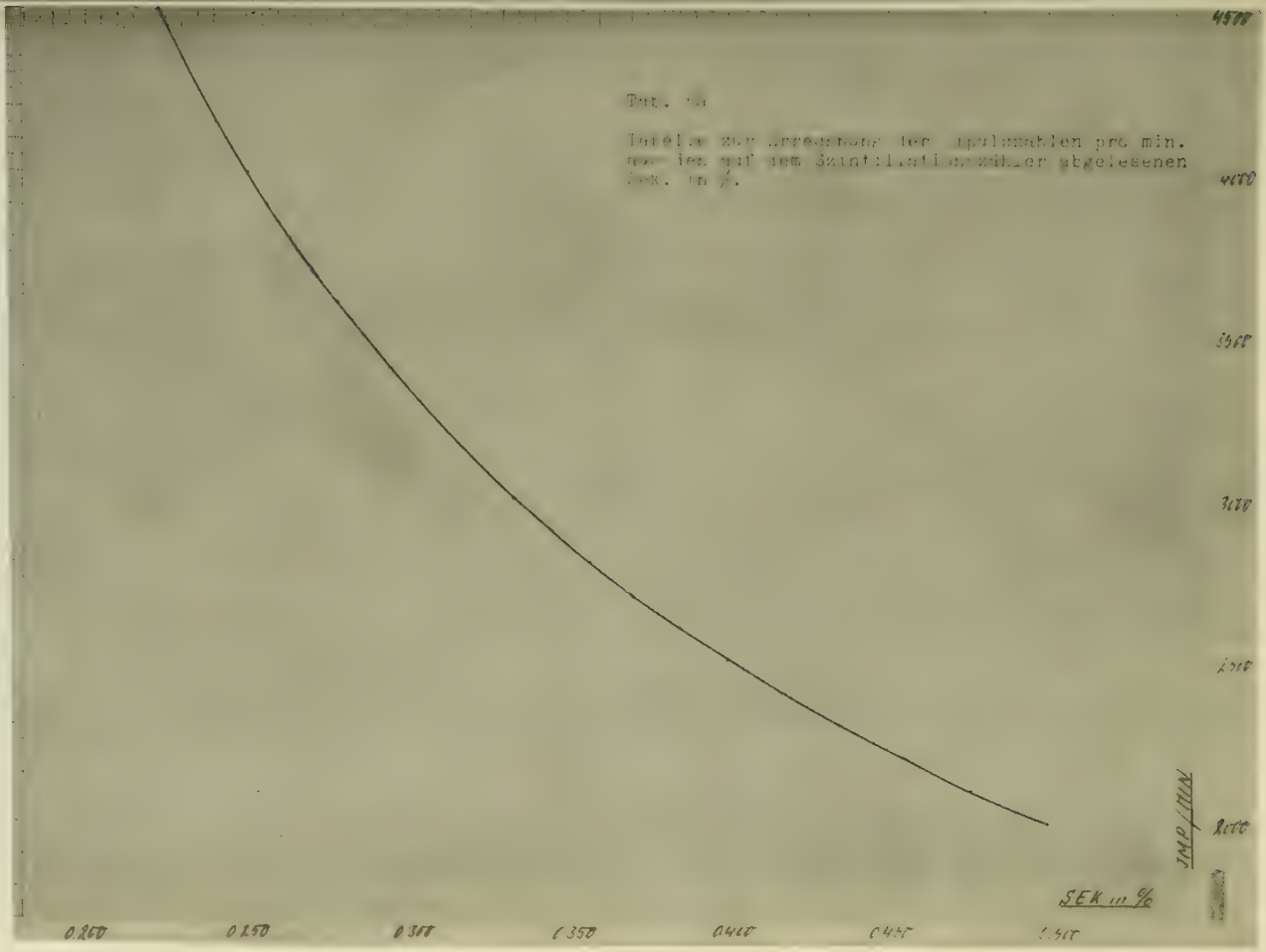
Blut-NE: 2 200 Imp./min.
- NE = 2 000 Imp./min.

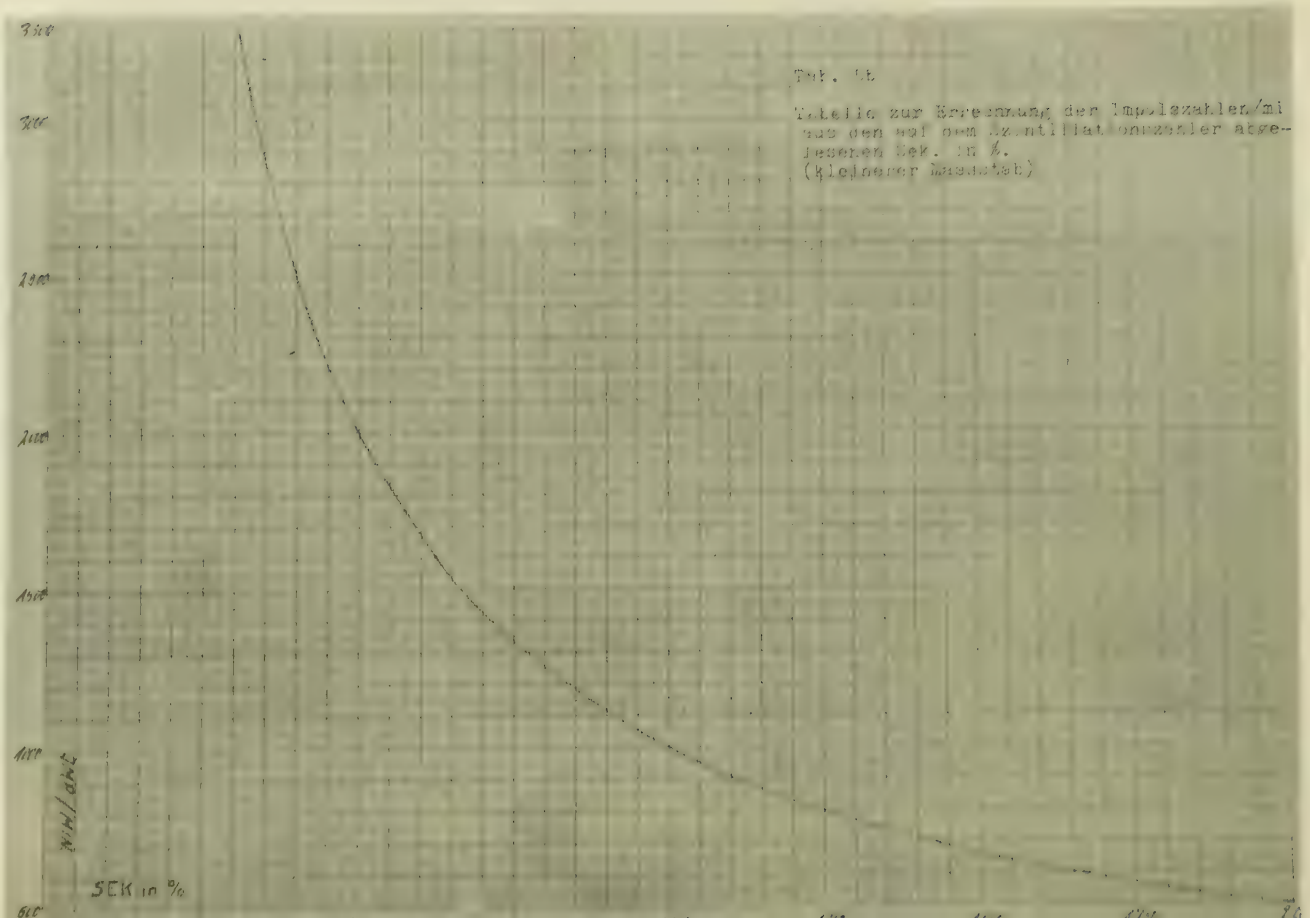
Blutprobe: 7 000 Imp./min.
- NE " -Blut-NE = 4 800 Imp./min. : 4
= 1 200 Imp./min.

Ablesen auf der Blutvolumentabelle ergibt: 5 l Blut.

Dazu wird jeweils der Hämatokritwert bestimmt und im Bedarfsfall das Plasma- bzw. das Erythrozytenvolumen errechnet.

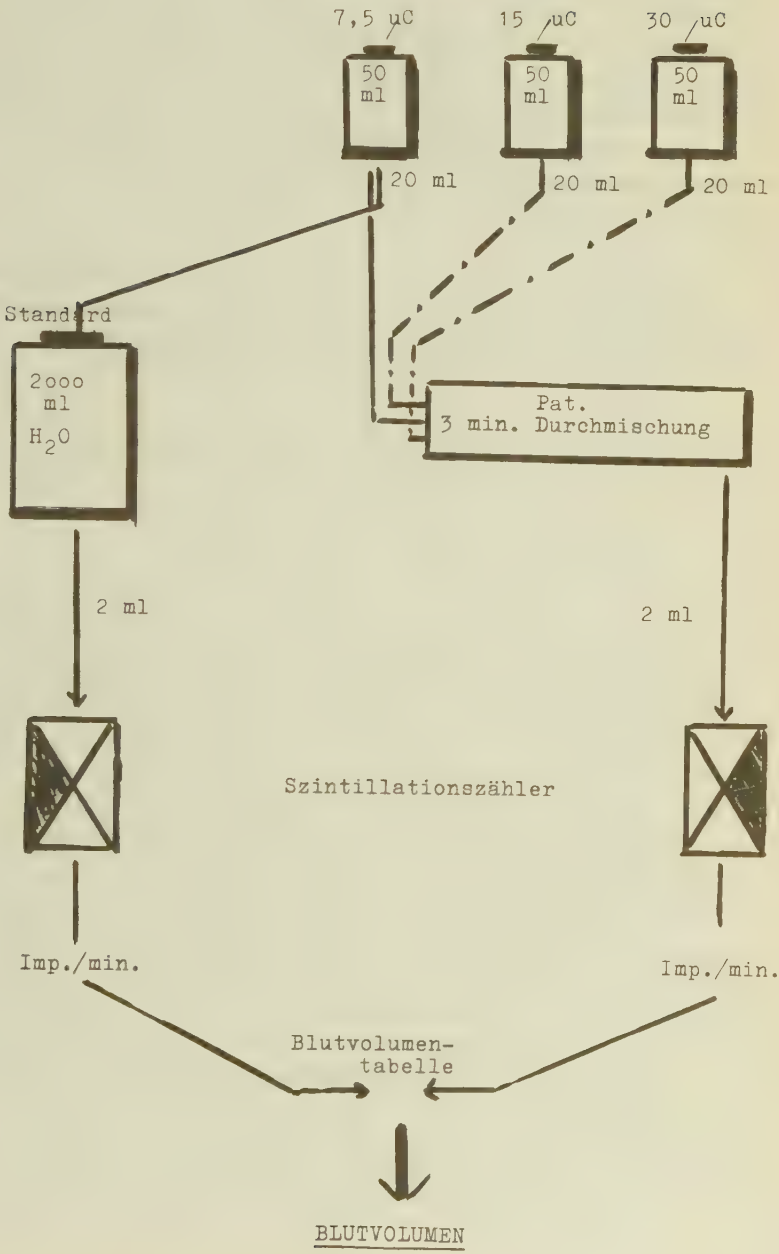



Tat. 4a
Tafel zur Umrechnung der Tourenzahlen pro min. aus der auf dem Zentrifugalautomaten abgelesenen Sek. in %.
4500
4000
3500
3000
2500
2000
TMP/MIN
SEK in %
0.200
0.250
0.300
0.350
0.400
0.450
0.500


Tab. 4b
Tabelle zur Errechnung der Impulszahlen/min aus den auf dem Szintillationszähler abgelesenen Sek. in %.
(kleinerer Massstab)
SEK in %

Tab. 6

METHODIK DER SCHNELLMETHODE



Zur Frage der Durchmischungszeit

Um möglichst zeitsparend zu arbeiten, haben wir für unsere Schnellmethode eine Durchmischungszeit von nur 3 Minuten gewählt, d.h. wir nehmen 3 Minuten nach Injektion der Testsubstanz eine Blutprobe ab, um mit ihrer Hilfe das jeweilige Blutvolumen zu berechnen. Für die Exaktheit der Methode war es von ausschlaggebender Bedeutung, ob nach 3 Minuten bereits eine vollständige Durchmischung des RIHSA mit dem Blutvolumen erfolgt ist.

Zu diesem Zweck haben wir an 5 klinisch kreislaufgesunden Patienten und an 5 Patienten (6 - 10) mit rekompensierten Herzinsuffizienzen Blutentnahmen nach folgendem Schema durchgeführt:

1. Blutentnahme 3 Minuten nach Injektion des RIHSA
2. " 5 " " " " "
3. " 10 " " " " "
4. " 15 " " " " "

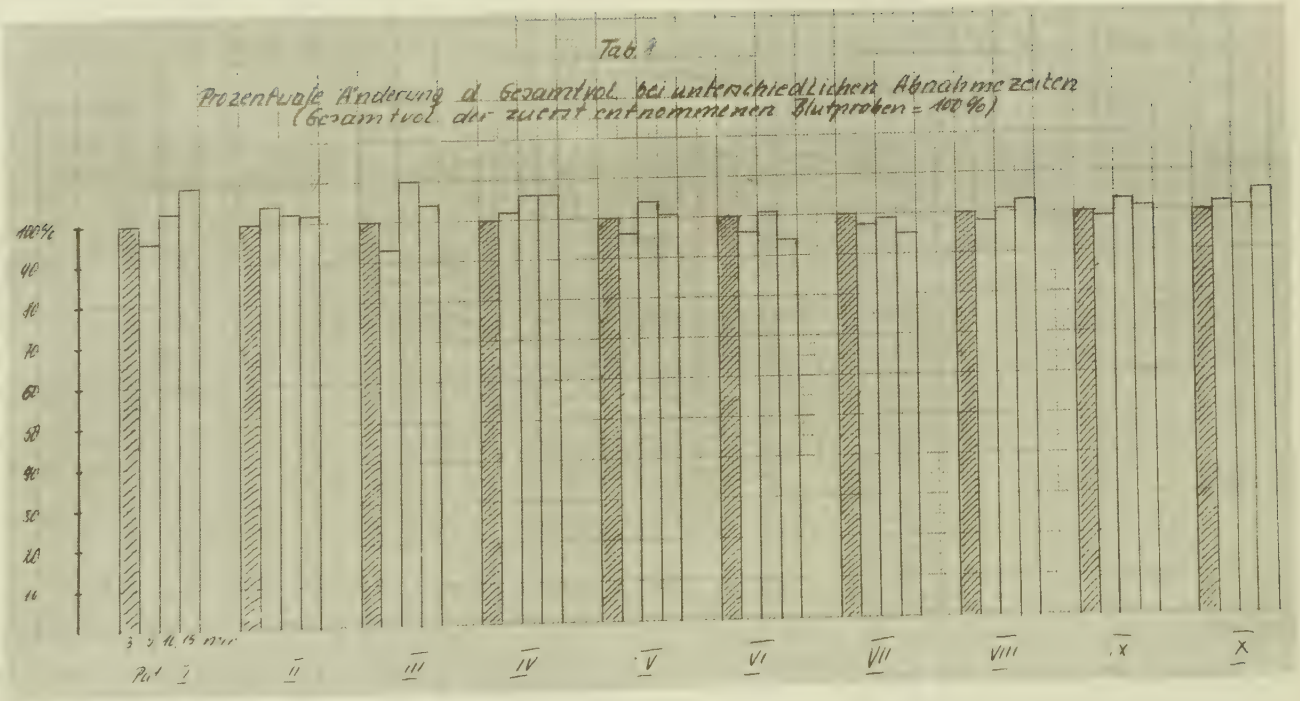
Die Ergebnisse im einzelnen sind aus Tabelle 7 zu entnehmen. In Tabelle 8 haben wir die Änderungen des Gesamtvolumens graphisch dargestellt, wobei wir den ersten gemessenen Wert (nach 3 Minuten) mit 100% angesetzt haben. Der Tabelle 8 ist zu entnehmen, daß die Abweichungen nur in einem Fall 10% betrugen, sonst waren alle Abweichungen unter 10%. Die durchschnittliche Abweichung betrug 3,6%. Vergleicht man den 3 Minuten-Wert mit dem 15 Minuten-Wert, so erhält man einen Fehler von $\pm$ 4%. Beim Vergleich der 3 Minuten-Werte mit den Durchschnittswerten findet man sogar nur einen Fehler von $\pm$ 2%. Alle diese Fehler liegen noch weit innerhalb des statistischen Meßfehlers. Eine Volumenveränderung konnte also nicht beobachtet werden, d.h. die Durchmischung ist nach 3 Minuten bereits vollständig. Besonders interessant

Tabelle 7

Nr.	Pat.	Gew. in kg	Soll-Vol.	Ist-Volumen 3 min. in l	5 min. in l	10 min. in l	15 min. in l	Durchschn.-Wert in l	Hämato krit	Differenz 3 min./ 15 min.	Differenz 3 min./ Durchschn.Wert
1.	N.Sch. 22j.m.	75	5,35	4,82	4,64	4,97	5,23	4,91	42	0,41 l F=8%	0,09 l F=2%
2.	R.S. 23j.m.	81	5,75	5,64	5,96	5,79	5,75	5,78	43	0,11 l F=2%	0,14 l F=3%
3.	E.v.R. 24j.m.	70	5,13	4,69	4,38	5,21	4,91	4,79	40	0,22 l F=4%	0,10 l F=2%
4.	M.D. 56j.w.	58	4,10	4,19	4,29	4,49	4,51	4,37	48	0,18 l F=5%	0,32 l F=7%
5.	L.Sch. 62j.w.	50	3,82	3,45	3,29	3,59	3,50	3,46	46	0,0 l F=0	0,05 l F=1%
6.	W.K. 61j.w.	50	3,85	4,24	4,08	4,32	3,99	4,16	45	0,25 l F=8%	0,08 l F=2%
7.	E.G. 39j.w.	49	3,20	3,31	3,23	3,27	3,16	3,24	45	0,15 l F=5%	0,07 l F=2%
8.	O.V. 72j.m.	84	5,20	5,91	5,78	6,00	6,12	5,95	41	0,21 l F=3%	0,04 l F=0
9.	I.K. 56j.w.	71	4,40	5,72	5,63	5,91	5,81	5,76	46	0,09 l F=0	0,04 l F=0
10.	E.St. 38j.m.	62	4,40	3,82	3,90	3,86	4,02	3,90	41	0,20 l F=5%	0,08 l F=2%

Tab. 1

Prozentuale Änderung d. Gesamtvol. bei unterschiedlichen Abnahmezeiten
(Gesamtvol. der zuerst entnommenen Blutproben = 100 %)



ist es, daß sich in unseren Versuchen kreislaufgesunde und rekompensiert herzinsuffiziente Patienten völlig gleich verhielten.

Während wir nach unseren Versuchen eine 3-minütige Durchmischungszeit für vollkommen ausreichend halten, aber auch eine längere Analysenzeit (etwa 15 Minuten) für noch durchaus exakt ansehen, kommt WOLLHEIM in seinen Arbeiten zu etwas anderen Ergebnissen. Er postuliert eine Unterscheidung zwischen einer aktiven Blutmenge und einer Gesamtblutmenge. Dabei soll die aktive Blutmenge die Menge Blut sein, die bei einer Bestimmung des Blutvolumens bis zu 10 Minuten nach Injektion gewonnen wird. Sie soll sich von der Gesamtblutmenge unterscheiden, weil in den subpapillären Hautplexus das Blut wesentlich langsamer ströme. Er beruft sich dabei auf Arbeiten von BARCROFT, BENATT und NISIMARU, die mittels CO die gleiche Feststellung machten.

In diesem Zusammenhang muß kurz die Bedeutung der Blutspeicher diskutiert werden. Es ist klar, daß die zu messende Größe des Blutvolumens sich ändern muß, wenn irgendwo im Körper Blut aus der Blutbahn herausgenommen und zurückgehalten wird. Beim Hund bildet die Milz ein derartiges Blutdepot (BARCROFT), in dem bis zu 20% des Gesamtvolumens gespeichert werden können. Auch beim Pferd gibt es solche Depots, die bei Belastung ausgeschüttet werden können (ZELLER, SIEWERT).

Mit diesem Problem der Blutspeicher hat sich eine große Anzahl Autoren befaßt (WOLLHEIM, KRZYWANEK, REIN, v. HERRATH). Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, daß bei Pferd, Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen die Milz und die Leber als Hauptblutspeicher anzusehen sind, sich eine derartige Funktion für die menschliche Milz aber

nicht beweisen läßt. Definiert man das Blutvolumen als die zu einem bestimmten Zeitpunkt im Gefäßsystem vorhandenen flüssigen und geformten Blutbestandteile, so ist beim Menschen die momentane Blutmenge eine fiktive Größe. Andere Verhältnisse liegen, wie oben beschrieben, beim Tier vor, wo eine aktive Blutmenge von einem Gesamtblutvolumen zu unterscheiden ist.

UEHLINGER und BÜHLMANN haben an 20 Patienten sowohl das Erythrozytenvolumen (mit Cr-51) als auch das Plasmavolumen (mit J-131) vor und nach Belastung der Versuchspersonen bestimmt. Die Belastung erfolgte mittels eines Fahrradergometers (100 - 130 W/min.), und zwar im Liegen und im Stehen. Sie stellten dabei fest, daß der Hämatokrit nach der Belastung um 2 - 4% über dem Ausgangswert lag, das Plasmavolumen jedoch im Liegen um 3,6%, im Stehen sogar um 10% absank. Die Autoren erklären diese Plasmaverminderung durch ein Abwandern von Plasma in das Interstitium unter Belastung.

Gäbe es Blutspeicher, so hätten diese unter Belastung ausgeschüttet werden müssen, d.h. es hätte sich eine Vergrösserung des Blutvolumens gegenüber dem Ausgangswert ergeben müssen. In einer Blutvolumenuntersuchung am Pferd, die ebenfalls vor und nach Belastung durchgeführt wurde - also in den Versuchsanordnungen der Arbeit von UEHLINGER und BÜHLMANN entsprach -, ließ sich eine deutliche Volumenzunahme nach Belastung nachweisen; ein Beweis für das Vorhandensein derartiger Blutspeicher beim Pferd (ZELLER, SIEWERT).

Auch andere Autoren lehnen die Unterscheidung zwischen aktiver Blutmenge und Gesamtblutmenge beim Menschen ab (HOFFMANN, SCHMIDT).

In unseren Versuchen konnten wir bei längeren Durchmischungszeiten ebenfalls keine Volumenerhöhung feststellen. Alle von uns gemessenen Werte lagen innerhalb des statistischen Meßfehlers, d.h. sie sprechen gegen eine Volumenveränderung.

In 5 Fällen haben wir auch die Ausscheidungskurven der oben angegebenen Patienten über 30 und 45 Minuten verfolgt. Normalerweise soll die Verbindung der einzelnen Meßpunkte eine Gerade ergeben, die gegen t_o extrapoliert wird; dieser Wert soll dann in die Formel zur Berechnung des Volumens eingehen. Wir haben dabei festgestellt, daß die Meßpunkte durchaus nicht immer eine Gerade ergeben, so daß nur mit gewisser Willkür eine Gerade zu erzielen ist: ein Erfahrung, die sich mit denen von WOLLHEIM, SCHMIDT und HOFFMANN deckt. WOLLHEIM erklärt diesen individuellen Verlauf der Ausscheidungskurven aus der unterschiedlichen Abwanderung des an Albumin gebundenen J-131 in den extravasalen Raum und die Lymphe. SIMONETTA und GHEMI haben die Kapillarpermeabilität für J-131 markiertes Albumin gemessen. Sie fanden bei gesunden Versuchspersonen einen Wert von 3,5 - 3,9 ml/min. Bei Schwangeren stellten sie eine Erhöhung der Werte auf 7,05 - 7,19 ml/min. fest. In einer anderen Arbeit geben sie die Verminderungsrate des markierten Albumins mit 9% in der ersten Stunde beim Gesunden, mit 11,8% bei Schwangeren, mit 33% bei Gestosen und mit 22% bei Albuminurien an.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Testsubstanz sich in 3 Minuten vollständig mit dem gesamten Blutvolumen durchmischt und dieser Wert ohne Extrapolation gefunden wird. Auch andere Autoren bestätigen die von uns gemessenen Werte. So schreiben STRUMIA, COWELL und DUJAN, daß die Durchmischung bereits nach 2 Minuten abgeschlossen ist, jedoch bestünden individuelle Schwankungen. Die höchsten Plasma-

konzentrationen fanden sie nach durchschnittlich 3 Minuten (maximal bereits nach 1 Minute 15 Sekunden). Der Abfall betrug nach ihren Messungen nach 10 Minuten bereits 8%. Nach anderen Autoren (PRITCHARD, MOIR, Mc INTYRE) sind es jedoch nur 1 - 3%. Diese raschen Mischungszeiten fanden sie auch bei bettlägerigen Patienten bestätigt. FREEMANN, HOLOGGITAS et al. halten sogar bereits nach 1 Minute die optimale Durchmischung für erreicht. Nur bei Patienten mit Ödemen, Ascites, Anasarka oder Kombinationen dieser Zustände fanden sie eine längere Mischungszeit.

Bei längeren Durchmischungszeiten ist damit zu rechnen, daß an Plasmaalbumin gebundene Testsubstanzen die Blutbahn wieder verlassen. FRANKS und ZIZZA fanden, daß etwa 2,1 - 4,8% der Gesamt-J-131-Aktivität nur lose an das Serumalbumin gebunden und daher aus der Zirkulation rascher entfernt wurde. Über noch längere Zeiten ist dann noch mit einem Rückstrom markierten Plasmas in die Blutbahn zu rechnen. Hierdurch erklärt sich, daß die in kurzen Analysenzeiten gefundenen Werte eine geringere Streuung um den Mittelwert erkennen lassen (WOLLHEIM, BECKER, SCHNEIDER) als die mit langen Analysenzeiten und Extrapolation gefundenen. Durch die willkürliche Auswahl von Meßpunkten können auch Irrtümer entstehen.

Praktische Arbeitsmethode

In der Praxis haben wir unsere Untersuchungen folgendermaßen durchgeführt:

Vor Beginn der Operation wurde das RIHSA ausgemessen und die Dosen von 7,5 µC für die erste Untersuchung und 15 µC bzw. 30 µC für die Wiederholungsuntersuchungen mit jeweils 50 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung in einer 100 ml fassenden Weithalsflasche vermischt. Von diesen Mischungen haben wir dann je Flasche genau 20 ml in eine 20 ml fassende Glasspritze aufgezogen und zur Injektion bereitgelegt.

Weitere 20 ml werden der 7,5 µC enthaltenden Flasche entnommen und in 2 l Leitungswasser zur Herstellung des Standards gegeben. Diese Standardlösung muß gut durchgeschüttelt werden, damit eine möglichst gute Durchmischung stattfindet. Nach vollständiger Durchmischung wird eine Probe von 2 ml mit einer Vollpipette entnommen - es empfiehlt sich eine weitere Probe als Kontrollprobe zu entnehmen - und deren Aktivität im Bohrloch des Szintillationszählers und Zählgerätes (FRIESECKE und HÖPFNER) gemessen. Die Impulszahl abzüglich des NE haben wir notiert und die dazugehörige Kurve auf der Blutvolumentabelle gekennzeichnet.

Um möglichst zeitsparend arbeiten zu können, haben wir regelmäßig den Szintillationszähler an den Operationstagen in den Operationsraum gefahren, um direkt dort messen zu können. Die unmittelbare Anwesenheit des Zählers ist nicht nur zeitsparend, sondern ermöglicht auch das schnelle Erkennen eines Fehlwertes und somit die sofortige Kontrolle des Wertes mittels einer neuen Blutprobe.

Technisches Verfahren

Bereits im Vorbereitungsraum haben wir zusammen mit der Narkoseeinleitung 20 ml RIHSA für die erste Blutvolumenbestimmung injiziert. Die Injektion erfolgte prinzipiell in den linken Arm. Durch die Verbindung von Narkoseeinleitung und RIHSA-Injektion vermeidet man unnötige Injektionen. Nach drei Minuten nehmen wir dann am rechten Arm eine Blutprobe von 2 ml ab und messen die Aktivität dieser Probe sofort im Bohrlochkristall. Auf der Blutvolumentabelle können wir dann sofort mit Hilfe der Impulszahl der Blutprobe das Blutvolumen ablesen.

Zur Bestimmung des Hämatokrits saugen wir dann entweder von den zur Messung entnommenen 2 ml oder direkt aus der zur Blutentnahme eingelegten Kanüle einen Tropfen Blut in die Kapillarzelle des Mikro-Elektronen-Hämatokrits.

Es hat sich aufgrund zahlreicher Versuche als notwendig erwiesen, das Blut direkt aus der Kanüle in das Meßröhrchen tropfen zu lassen, weil oftmals die zum Ansaugen des Blutes benutzten Spritzen nicht 100% aktivitätsfrei sind. Selbstverständlich muß eine aktivitätsfreie Kanüle benutzt werden. Das Meßröhrchen muß mit Liquemin zur Verhinderung der Blutgerinnung benetzt sein. Wir haben festgestellt, daß geronnenes und sedimentiertes Blut gegenüber ungeronnenem und unsedimentiertem Blut einen Aktivitätsunterschied aufweist.

Wir haben auf diese Weise immer einen Basiswert erhalten, der genau und zuverlässig ist.

Die zweite Blutvolumenbestimmung kann theoretisch jederzeit erfolgen. Jedoch sollte darauf geachtet werden, daß zum Zeitpunkt der Untersuchung nur eine möglichst kleine Wundfläche besteht. Jede Wundfläche verfälscht die Werte in Richtung auf eine Vergrößerung des Volumens, da hier ständig, auch während

der 3-minütigen Untersuchungsdauer, Plasma verlorengeht. Dadurch wird eine zu große Verdünnung vorgetäuscht.

Wir haben nun,einmal um diesen Fehler möglichst klein zu halten, zum anderen um die Werte der einzelnen Operationen miteinander vergleichen zu können, immer an ganz bestimmten Punkten der Operationen unsere zweite Untersuchung durchgeführt:

1. Bei Magenresektionen nach Billroth II nach dem Absetzen des Magens.

2. Bei Rektumresektionen nach Beendigung des abdominellen Operationsaktes, also vor Beginn des sacralen Teiles, zum Zeitpunkt des Umlagerns.

3. Bei Cholecystektomien nach Exstirpation der Gallenblase.

Auf diese Weise ist der Fehler, der durch große Wundflächen entsteht, so klein wie möglich, und wir erhalten genau definierte und somit gut vergleichbare Werte.

Nach Abnahme einer Blutprobe als Nulleffekt (Blut-NE) wurden die 20 ml RIHSA (15 µC) in die Flügelkanüle des Tropfes gespritzt. Nach 3 Minuten haben wir aus dem rechten Arm die Blutprobe von 2 ml entnommen. Stand der rechte Arm aus operationstechnischen Gründen nicht zur Verfügung, so kann die Blutentnahme auch am linken Arm erfolgen unter der Voraussetzung, daß das Blut nun aus einer anderen Vene, die möglichst peripherer liegt, entnommen wird. Die Blutprobe wird wie bei der ersten Untersuchung gleich gemessen und dann das Blutvolumen abgelesen.

In mehreren Vorversuchen haben wir festgestellt, daß die Blutentnahme am gleichen Arm, in den auch injiziert wurde,

keine fehlerhaften Werte liefert, solange man die Blutentnahme in der oben beschriebenen Weise durchführt.

Wie wir bei unseren Untersuchungen feststellen mußten, ist diese zweite Messung besonders anfällig für Fehler. Im einzelnen haben wir bei ihr folgende Fehlerquellen gefunden und zu beseitigen versucht:

1. Um eine Kommunikation des Kreislaufes mit der Infusionslösung des Tropfes und damit auch die Möglichkeit eines Übertretens von markiertem Plasmaalbumin aus dem Gefäßsystem des Patienten in die Infusionslösung zu verhindern, haben wir immer für die gesamte Untersuchungsdauer (Injektion - Durchmischungsdauer - Blutentnahme) den Tropf abgeklemmt.

2. Als weitere Fehlerquelle hat sich die am linken Oberarm liegende Blutdruckmanschette erwiesen. Oftmals staut die zu fest angelegte Manschette - auch wenn der Druckmesser auf Null steht - die oberflächlichen Venen und verursacht so einen Stau von radioaktiven Substanzen im linken Arm, was zu einer Verfälschung des Ergebnisses führen kann.

3. Daß genau intravenös injiziert werden muß und daß die Blutprobe aus dem völlig entstauten Arm entnommen werden muß, ist bereits oben gesagt worden.

Die Berechnung des Ergebnisses erfolgt in üblicher Weise.

Bei der dritten Untersuchung wird wie bei der zweiten ebenfalls zu Beginn eine Blutprobe als NE entnommen, dann wird die Testsubstanz - diesmal 30 /uC - durch die Infusionskanüle injiziert. Wir haben die Kanüle, die zur Blutentnahme des Blut-NE eingelegt wurde, immer liegen gelassen, um aus ihr gleich die zweite Blutprobe entnehmen zu können. Für diese Fälle haben wir in die Kanülen einen

möglichst dicht abschließenden Mandrin eingeschoben, um die Kanüle durchgängig zu erhalten. Sicherheitshalber hatten wir die Kanüle noch vor Benutzung mit Liquemin durchspritzt.

Bei dieser dritten Untersuchung, die wir am Ende der jeweiligen Operation durchgeführt haben, ist es in jedem Fall wieder möglich, in den linken Arm zu injizieren und am rechten Arm die Blutentnahme vorzunehmen. Die Berechnung des Blutvolumens erfolgt in der gleichen Weise wie bei den vorangegangenen Untersuchungen.

Wir haben es uns im Laufe der Untersuchungen zur Regel gemacht, bereits vor der ersten Blutvolumenbestimmung eine Blutprobe zu entnehmen und deren Aktivität zu messen, um so die Sicherheit zu erlangen, ob das Blut vor Beginn der Untersuchung tatsächlich aktivitätsfrei ist oder nicht. Bei der heutigen Verbreitung der Diagnostik mit Radio-Isotopen haben Patienten häufig bereits bei anderen Untersuchungen radioaktive Substanzen zugeführt bekommen (z.B. Fotogammagramm der Leber oder Radiojodtest usw.), so daß sich schon vor der Erstinjektion des RIHSA Aktivität in der Blutbahn befindet. Ist der NE des Blutes z.B. durch ein kurz vor der Operation erfolgtes Fotogammagramm der Leber sehr hoch, d.h. befindet sich bereits vor der Injektion des RIHSA so viel Aktivität im Blut, wie es normalerweise erst nach der Injektion des RIHSA der Fall ist, so empfiehlt es sich, die Erstinjektion bereits mit 15 /uC, die zweite mit 30 /uC und die dritte Injektion mit 60 /uC durchzuführen. Anderenfalls werden die Ergebnisse unzuverlässig.

Wir haben mit dieser Methode unter Beachtung aller Sorgfalt im günstigsten Fall bereits nach 5 Minuten, im ungünstigsten Fall nach 8 Minuten ein hinreichend genaues Ergebnis erhalten. Verzögerungen, die durch irgendwelche Injektionsschwierigkeiten entstanden, sind in diesen Zeitangaben nicht berücksichtigt, genauso wie bei den Zeitangaben aller anderen

Methoden. Wir haben die Zeit für Injektion und Blutabnahme mit je etwa 1 Minute berücksichtigt. Bei diesen beiden Handhabungen kann am meisten Zeit eingespart bzw. verschenkt werden. Die Durchmischungszeit von drei Minuten und die Meß- und Berechnungszeit von etwa 1 bis 1 1/2 Minuten sind feststehende Zeiten, die in keinem Fall überschritten zu werden brauchten.

Es steht mit dieser Schnellbestimmungsmethode eine Routineuntersuchung zur Verfügung, die gegenüber den bisherigen Methoden in kürzester Zeit in der Lage ist, ein zuverlässiges Ergebnis zu liefern.

Fehlerquellen der Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen, insbesondere bei der Schnellmethode

Wir haben uns bemüht, im Laufe unserer Untersuchungen alle Fehlerquellen, die die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen, insbesondere die Schnellmethode belasten, aufzuspüren und soweit wie möglich zu beseitigen. Nach Angaben anderer Autoren ist die weitaus größte Fehlerquelle die unsachgemäße Injektion der radioaktiven Testsubstanz. Für eine optimale Durchmischung der Testsubstanz ist eine genaue intravenöse Injektion von ausschlaggebender Bedeutung. Als erstrebenswert muß die Injektion in die Mitte des Gefäßes, also in den Axialstrom betrachtet werden. Besonders bei der Schnellmethode tritt dieses Problem in den Vordergrund, da hier oft unter den schwierigsten Umständen während der Operation injiziert werden muß.

Ungenauigkeiten können in gleicher Weise bei der Blutentnahme entstehen. Hierbei ist besonders darauf zu achten, daß in jedem Falle aus dem völlig entstauten Arm das Blut abgenommen wird, man erhält sonst nicht eine Probe der Gesamtaktivität, sondern nur eine Probe der sich im Arm befindlichen, durch den Blutstau angereicherten Aktivität. Sollte die Injektion nur bei gestauten Venen erfolgen können, so muß die Vene bei gestautem Arm punktiert werden, dann aber muß etwa 15 - 20 Sekunden bis zur Blutentnahme nach Entstauung des Armes abgewartet werden. Ist der Blutdruck bei entstautem Arm zu niedrig, um das Blut direkt aus der Kanüle ins Meßröhrchen tropfen zu lassen, so darf beim Ansaugen nur eine aktivitätsfreie Spritze benutzt werden. Wir haben bei unseren letzten Versuchen, um dem lästigen Ausmessen der leeren Spritzen zu entgehen, sogenannte "Einmal-Spritzen" der Firma Braun - Melsungen benutzt. Es handelt sich hier um Plastikspritzen, die in steriler Verpackung geliefert werden

und nach Benutzung vernichtet werden. Dadurch hatten wir immer absolut aktivitätsfreie Spritzen und somit verläßliche Werte. Auch zur Injektion des RIHSA haben wir derartige Spritzen verwandt.

Über die Fehlerquelle, die die Wundfläche während der Operation bildet, wurde oben berichtet; ebenso über die Ungenauigkeiten, die durch den Tropf verursacht werden können.

Die drei wichtigsten, bei der Messung einer radioaktiven Flüssigkeit auftretenden Fehlerquellen sind:

1. der Pipettierfehler;
2. der Geometriefehler;
3. der Fehler, der mit der Messung des radioaktiven Zerfalls zusammenhängt.

Nach einer Arbeit von HLAD jr. und TANZ ergab sich bei gesunden Versuchspersonen folgendes:

Pipettierfehler bei 2 ml-Pipetten 0,14%, der Geometriefehler bei 2 ml 0,73%. Bei kleineren Gefäßen ist der Geometriefehler stets höher, im Mittel 3,44%. Der mittlere Meßfehler bei Spritzen (0,2 - 5,0 ml) betrug 1,04%. Nach eigenen Messungen betrug dieser Fehler bei 20 ml-Spritzen sogar 5%. Ebenfalls ist eine Sedimentierung der Erythrozyten eine Fehlerquelle, die sich aber erstens verhindern läßt und zweitens bei Volumina von etwa 2 ml und bei kurzen Zählzeiten keine große Bedeutung hat. Die ungleiche Verteilung von Serumalbumin kann unschwer verhindert werden und somit als Fehlerquelle ausgeschaltet werden. Aber die Adsorption des Proteins an die Oberfläche der verwendeten Pipetten und Glasbehälter kann als Fehlerquelle in Frage kommen. Dies kann nach REEVE durch Zugabe genügender Mengen homologen Plasmas verhindert werden. Außerdem soll die Proteinkonzentration nicht weniger als 50 mg pro ml Behälterinhalt betragen.

Der statistische Meßfehler kann durch mehrere Messungen desselben Präparates erfaßt werden. Verzichtet man darauf, so muß man mit einer Fehlerbreite von ± 5% rechnen. Schwankungen des Nulleffektes während der Messung können bei der kurzen Meßdauer unberücksichtigt bleiben. Berücksichtigt werden muß allerdings bei längeren Durchmischungszeiten der Aktivitätsabfall (s.o.).

Ungenauigkeiten von seiten des Standards können bei genauer Beachtung des oben Gesagten leicht verhindert werden. Die Einspritzung des radioaktiven Materials soll unter den gleichen äußeren Bedingungen erfolgen wie die Injektion am Patienten. Zum Beispiel ist ein besonders gutes Ausspülen der Injektionsspritze durch mehrmaliges Aufziehen von Standardlösung falsch, da diese Möglichkeit bei der Injektion am Patienten nicht zur Verfügung steht.

Eine Abwanderung des Albumins aus dem Gefäßsystem und der dadurch entstehende Fehler können nach dem oben Gesagten bei einer Durchmischungszeit von 3 Minuten vernachlässigt werden.

Ergebnisse

Wir haben in der oben beschriebenen Weise an insgesamt 25 Patienten das Blutvolumen vor, während und nach der Operation gemessen. Nach anfänglichen Mißerfolgen, bei denen die Fehlerquelle jeweils ermittelt werden konnte, hatte sich die Methode bald gut eingespielt. Sie kann ohne weiteres von einer Person allein in der oben angegebenen kurzen Zeit durchgeführt werden. Die Fehlerquellen, die auftreten können, sind oben angeführt. Diese Untersuchungen an den 25 Patienten galten in erster Linie der Testung der Schnellmethode. Nur in zweiter Linie war der tatsächliche Blutverlust von Interesse, besonders da ja - bedingt durch die fortwährenden Infusionen - der gemessene Blutverlust nur unter Berücksichtigung dieser infundierten Lösungen zu verwerten ist. Infundiertes Vollblut und hochmolekulare Ersatzlösungen sind dabei von besonderer Bedeutung, während kleinere Mengen anderer Ersatzlösungen nicht groß in Erscheinung treten. So konnten wir bei 2 Patienten sogar gar keinen Blutverlust feststellen, da sie während der Operation mehr Vollblut transfundiert bekamen als ihrem Blutverlust entsprochen hätte.

Im einzelnen kamen wir zu folgenden Ergebnissen (s. Tabelle):

1. Bei Magenresektionen nach Billroth II stellten wir einen durchschnittlichen Blutverlust von 390 ml fest;

2. bei Rektumresektionen einen Blutverlust von 1 164 ml;

3. bei Cholecystektomien einen durchschnittlichen Blutverlust von 388 ml.

Diese Werte sind nur bedingt zu verwerten, da sie wegen der während der Operation erfolgten Infusionen nicht den echten Blutverlust darstellen. Sie sind deshalb nicht mit den z.B. von JUST und NÜSSGEN mit ihrer oben beschriebenen Methode

ermittelten Werten zu vergleichen. Will man mit unserer Schnellmethode den reinen Blutverlust messen, so muß man während der gesamten Operation auf jede Infusion verzichten. Nun ist die Messung des Blutverlustes nur aus operationstechnischen Gründen wichtig. Der Sinn unserer Methode aber soll es sein, den Operateur oder Anästhesisten zu jedem Zeitpunkt schnellstens über das augenblickliche Blutvolumen seines Patienten zu unterrichten und ihn so in die Lage zu versetzen, für einen adäquaten Blutersatz sorgen zu können. Dafür ist es von Interesse, ob die zweite intraoperative Messung einen zuverlässigen Wert gibt oder ob dieser Wert durch die zu diesem Zeitpunkt bestehende Wundfläche verfälscht wird. Eine objektive Möglichkeit, diesen Wert zu überprüfen, besteht leider nicht. Wir haben versucht, diesen Wert durch folgende theoretische Überlegungen zu kontrollieren:

Zu diesem Zweck haben wir die Änderungen des Gesamtblutvolumens prozentual in Tabelle 10 aufgetragen. Hierbei haben wir den Wert der ersten Messung = 100% gesetzt. Dabei kamen wir zu folgendem Ergebnis:

1. Bei den Magenresektionen nach Billroth II fanden wir bei der zweiten Messung einen durchschnittlichen Blutverlust von 2% (maximal 5%, minimal 1%), bei der dritten Messung einen Blutverlust von durchschnittlich 7% (maximal 11%, minimal 4%).

2. Bei den Rektumresektionen fanden wir zum Zeitpunkt der zweiten Messung einen Blutverlust von 9% (maximal 15%, minimal 1%) und zum Zeitpunkt der dritten Messung einen Blutverlust von 20% (maximal 27%, minimal 15%).

3. Bei den Cholecystektomien fanden wir zum Zeitpunkt der zweiten Messung einen Blutverlust von 5% (maximal 7%, minimal 3%), bei der dritten Messung einen Blutverlust von 8% (maximal 10%, minimal 5%).

Nach theoretischen Überlegungen müßten bis zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung bei Magenresektionen nach Billroth II aber etwa 75% des gesamten operativen Blutverlustes erfolgt sein, d.h. bei einem Gesamt-Blutverlust von durchschnittlich 7% müßte bis zu diesem Zeitpunkt ein Blutverlust von etwa 5% erfolgt sein. Tatsächlich haben wir bei unseren Untersuchungen aber nur einen Blutverlust von 2% feststellen können. Mit anderen Worten, das von uns zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutvolumen ist um 3% zu groß. Die Ursache ist wohl in dem Testsubstanzverlust an der Wundfläche zu suchen.

Diese Vermutung findet ihre Bestätigung durch die Kontrolle der bei Rektumoperationen gemessenen Werte. Hier ist zum Zeitpunkt unserer zweiten Untersuchung nur eine geringe Wundfläche vorhanden. Erfahrungsgemäß müßte bis zu diesem Zeitpunkt etwa die Hälfte des Blutverlustes erfolgt sein. Oftmals tritt der größere Blutverlust auch erst beim Ausräumen der Sacralhöhle auf. Bei einem Gesamtverlust von 20% sollte man also bis zu diesem Zeitpunkt einen Blutverlust von etwa 9 - 10% erwarten. Dieser Wert stimmt genau mit dem von uns ermittelten Wert überein.

Daraus geht hervor, daß eine Wundfläche wohl das Ergebnis der Blutvolumenmessung beeinflußt, aber nur in einer Größenordnung, die innerhalb der normalen Fehlergrenzen der Methode liegt. Somit kann gesagt werden, daß auch die zweite Messung einen durchaus zuverlässigen Wert liefert.

Tabelle 9

Blutvolumenbestimmungen nach der Schnellmethode während Operationen

Nr.	Name	Operation Diagnose	Soll-V. Gewicht	1.Mess. B.d.Op.	Infusion	HK	2.Mess. s.Def.	Infusion	HK	3.Mess. E.d.Op.	Infusion	HK	Blutverlust
1.	R.Sch. 66j.m.	Rectum I+II Rectum-Ca.	5,1 l 75,6 kg	6,49	1000 ml Blut 1000 ml Amin.	42	5,56	250 ml Macro-dex	36	4,88	250 ml Blut 250 ml Macro-dex	38	1610 ml
2.	H.Sch. 30j.m.	Rectum I+II Rectum-Ca.	4,9 l 68 kg	4,62		43	4,57	500 ml Amin.	43	3,9	300 ml Macro. 300 ml Blut	39	720 ml
3.	A.S. 62j.m.	Rectum I+II Rectum-Ca.	5,5 l 96 kg	5,88	500 ml Blut	52	5,25	200 ml Blut	49	4,3	100 ml Blut	34	1580 ml
4.	F.O. 64j.m.	Rectum I+II Rectum-Ca.	4,9 l 67 kg	4,76		46	4,28	200 ml Macro.	45	3,68	250 ml Macro.	42	1080 ml
5.	R.P. 46j.m.	Rectum I+II Rectum-Ca.	5,1 l 72 kg	5,49	500 ml Blut	54	5,16	100 ml Macro.	50	4,66	100 ml Macro.	48	830 ml
6.	E.Sch. 37j.w.	Bill.II Magen-Ca.	3,92l 48,8 kg	3,85		37	3,72	400 ml Blut	39	3,92	400 ml Blut	41	
7.	K.H.F. 33j.m.	Bill.II Ulc.duod.	5,0 l 68,4 kg	6,44	2000 ml Blut	51	6,29	100 ml Blut	45	6,11	250 ml Macro.	41	330 ml

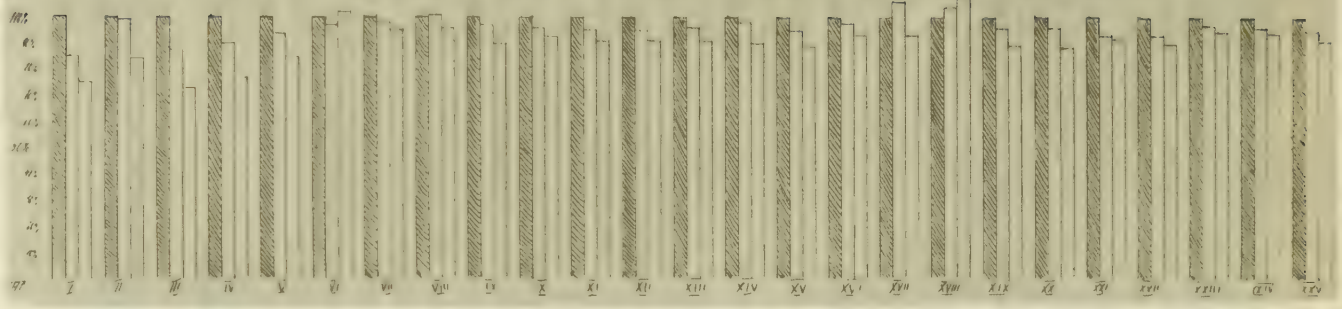
Nr.	Name	Operation Diagnose	Soll-V. Gewicht	1.Mess. B.d.Op.	Infusion	HK	2.Mess. s.Def.	Infusion	HK	3.Mess. E.d.Op.	Infusion	HK	Blutverlust
8.	H-P.H. 80j.m.	Bill.II Magen-Ca.	4,32l 58 kg	5,66	1000 ml Blut 1000 ml Amin.	32	5,69	500 ml Blut 250 ml Macro.	38	5,42	200 ml Macro.	38	240 ml
9.	Th.H. 70j.m.	Bill.II Magen-Polyp	5,4 l 75 kg	6,9	1000 ml Blut 1000 ml Amin.	39	6,7	100 ml Blut	41	6,25	100 ml Macro.	40	650 ml
10.	M.K. 67j.m.	Bill.II Ulc.duod.	5,25l 72 kg	6,5	1000 ml Blut 500 ml Amin.	40	6,23	100 ml Macro.	42	6,07	100 ml Macro.	38	530 ml
11.	E.St. 72j.m.	Bill.II Ulc.duod.	4,4 l 60 kg	3,72		34	3,54	100 ml Macro.	32	3,40	100 ml Macro.	30	320 ml
12.	F.G. 64j.w.	Bill.II Ulc.duod.	4,3 l 65 kg	5,48	500 ml Blut 500 ml Amin. 500 ml Traubz.	42	5,2	250 ml Macro.	40	4,98	200 ml Blut	41	500 ml
13.	E.T. 41j.w.	Bill.II Ulc.duod.	3,42l 57 kg	4,41	1500 ml Blut 500 ml Traubz.	33	4,24	250 ml Blut	35	4,01	250 ml Macro.	36	390 ml

Nr.	Name	Operation Diagnose	Soll-V. Gewicht	1.Mess. B.d.Op.	Infu-sion	HK	2.Mess. s.Def.	Infu-sion	HK	3.Mess. E.d.Op.	Infu-sion	HK	Blutver-lust
14.	K.T. 54j.w.	Bill.II Ulc.duod.	4,64 l 62 kg	5,42	1000 ml Blut	48	5,28	200 ml Macro.	48	4,90	100 ml Macro.	46	520 ml
15.	H.G. 43j.m.	Bill.II Ulc.duod.	5,11 l 73 kg	4,78		35	4,52	150 ml Blut	36	4,27	100 ml Blut	38	510 ml
16.	E.T. 61j.m.	Bill.II Ulc.duod.	5,46 l 78 kg	6,00	500 ml Blut 500 ml Amin.	48	5,85	250 ml Macro.	46	5,60	200 ml Blut	47	400 ml
17.	K.R. 44j.m.	Bill.II Ulc.duod.	4,7 l 67 kg	4,75		46	4,98	500 ml Blut	43	4,38	50 ml Macro.	45	370 ml
18.	R.R. 41j.m.	Bill.II Ulc.ventr.	3,85 l 52 kg	4,13	500 ml Blut	44	4,28	300 ml Blut 400 ml Macro.	42	4,38	300 ml Blut	44	
19.	K.R. 67j.m.	Bill.II Magen-Ca.	4,4 l 55 kg	6,10	1000 ml Blut 1500 ml Standl.	38	5,87	250 ml Macro.	36	5,46	200 ml Macro.	33	640 ml
20.	R.S. 47j.w.	Bill.II Ulc.duod.	3,82 l 51 kg	3,71		40	3,57	150 ml Macro.	38	3,28	150 ml Macro.	35	430 ml

Nr.	Name	Operation Diagnose	Soll-V. Gewicht	1.Mess. B.d.Op.	Infu-sion	HK	2.Mess. s.Def.	Infu-sion	HK	3.Mess. E.d.Op.	Infu-sion	HK	Blutver-lust
21.	M.Sch. 76j.w.	Cholecyst-ektomie Choleli-thiasis	5,75 l 88 kg	5,95		50	5,51		48	5,46	50 ml Macro.	45	490 ml
22.	E.Sch. 42j.w.	Cholecyst-ektomie Choleli-thiasis	4,10 l 51 kg	4,38		42	4,05		38	3,95	100 ml Macro.	37	430 ml
23.	Ch.A. 49j.w.	Cholecyst-ektomie Gallenbla-senempyem	5,65 l 88 kg	5,38		48	5,19	50 ml Macro.	48	5,07	50 ml Macro.	45	310 ml
24.	H.S. 55j.m.	Cholecyst-ektomie Choleli-thiasis	5,2 l 76 kg	5,32		44	5,11		44	5,00	50 ml Macro.	42	320 ml
25.	I.B. 23j.w.	Cholecyst-ektomie Choleli-thiasis	4,5 l 61 kg	4,36		48	4,14	50 ml Macro.	46	3,97		46	390 ml

Tab. 1.

Prozentuale Änderung des Gesamtvol. bei verschiedenen Operationen.
Gemessen mit der Schnellmethode.
(Gesamtvol. der 1. Messung = 100 %)



Zusammenfassung

Das Problem des intraoperativen Blutverlustes ist für den Chirurgen von größtem Interesse, jedoch stand bisher keine Methode der Blutvolumenmessung zur Verfügung, mit deren Hilfe es möglich gewesen wäre, innerhalb kürzester Zeit plötzlich oder kontinuierlich auftretende Blutverluste sofort in ihrem ganzen Ausmaß zu erfassen. Die bislang entwickelten Methoden waren entweder aufgrund ihrer technischen Schwierigkeiten nicht für diesen Zweck zu verwenden oder sie dauerten zu lange.

Um diesem Mißstand abzuhelfen, haben wir eine neue Schnellmethode der Blutvolumenbestimmung entwickelt. Das Prinzip unserer Methode ist wie bei allen anderen Blutvolumenmessungen die Verdünnungsanalyse. Als Testsubstanz verwenden wir mit Jod-131 markiertes Serumalbumin. Der Untersuchungsvorgang ist prinzipiell der gleiche wie bei der normalen Blutvolumenbestimmung mit Jod-131, nur daß wir aufgrund unserer Versuche feststellen konnten, daß eine Durchmischungszeit von 3 Minuten als ausreichend zu betrachten ist. Weiterhin haben wir den Rechenvorgang mit Hilfe graphischer Darstellungen auf ein Minimum verkürzt. Soweit wie möglich haben wir alle Vorarbeiten von der eigentlichen Untersuchung selbst getrennt und diese bereits vorher durchgeführt. So ist bei der eigentlichen Untersuchung nur noch die Injektion des Jod-131-HSA nötig. Nach 3 Minuten erfolgt dann die Abnahme der Blutprobe, die sofort im Szintillationszähler gemessen wird. Mit Hilfe unserer Blutvolumentabelle kann sofort das Blutvolumen abgelesen werden. Es ist uns auf diese Weise gelungen, den gesamten Untersuchungsvorgang in einer Zeit von minimal 4 Minuten, maximal 8 Minuten durchzuführen.

Den Hämatokrit haben wir erstmalig mit Hilfe des "Elektronen-Mikro-Hämatokrits" bestimmt. Dieses Gerät mißt den spezi-

fischen elektrischen Widerstand der Erythrozyten und zeigt den Hämatokritwert direkt auf einer Skala an. Zur Feststellung des Hämatokrits benötigten wir nur wenige Sekunden.

Eine Blutvolumenbestimmung mit Hilfe des neu entwickelten Volemetrons bietet den Vorteil der fast vollständigen Automatisierung, dauert jedoch sehr viel länger als mit unserer Methode. Wahrscheinlich wird die Synthese der Annehmlichkeit der weitgehenden Automatisierung des Volemetrons mit den von uns neu gewonnenen Erkenntnissen eine optimale Methode der Blutvolumenbestimmung bringen.

Literaturverzeichnis

1. ALLGÖWER, M., E.STUDER — Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit J-131 in der Klinik. Volemetron. Langenbecks Arch.klin.Chir. 301, 122-128

2. AUST, J., B.N.CHOU, J.F.MARVIN — A rapid method for clinical total volume determination using radioactive human serum albumine. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 77, 514

3. AGARWAL, S.K. — Techniques of blood volume determination employing J-131 and Cr-51 Ind.J.Physiol. and Pharm. 5, 144-150

4. BARCROFT, I. — Weitere Forschungen über die Milzfunktion. Naturwissensch. 14, 797 (1926)

5. BERNHARD, W.G. — Blutvolumen Sem.Int. 9 (2); 21, 1960

6. BÖRNER, W., J.KOLB, J.SCHRÖDER — Über die Bedeutung der Körperzusammensetzung für die Größe des zirkulierenden Blutvolumens. Klin.Wschr. 38, 21

7. COLLER, F.A., W.G.MADDOCK — J.Amer.med.Ass. 99, 875 (1932)

8. COMBRISSON, A.G. — La mesure du volume sanguin et ses applications cliniques. France med. 22, 435-442

9. CRISPELL, K., B.PORTER, R.T.NIESET
Studies of plasma volume using human serum albumine tagged with J-131.
J.clin.Invest 29, 513

10. DAIKOS, G.K., D.A.KOUTRAS
Radiochrom zur Bestimmung der Blutvolumen-Veränderungen
Schw.Med.Wschr. 89, 1108-1111

11. DAVIES, J.W.L., E.TOPLEY
A critical evaluation of red cell and plasma volume techniques in patients with civilian injuries.
J.clin.Path. 12, 289-302

12. DONNERSMARK, v.
Inaugural-Dissertation
Freie Universität Berlin (1960)

13. ERICKSON, J.R., J.B.McCROMICK, L.SEED
An improved method for the determination of blood volume using RIHSA.
Science 118, 595-596

14. FIELDS, Th., E.KAPLAN, M.TERRIL
A simplified technique for blood volume determination using J-131-HSA.
J.Labor.a.Clin.Med. 43, 332-334

15. FRANKS, J.J., F.ZIZZA
Simultaneous measurement of plasma volume in man with T-1824 and a improved J-131-albumin method.
J.appl.Physiol. 13, 299-302

16. FREEMAN, W., J.HOLOGGITAS, S.FALKOW, C.E.BORDEN, R.CHAMPAGNE
Radioisotope determinations of blood volume.
Amer.J.Clin.Path. 27, 393-400

17. FUCHS, W., E.LIESE, W.BUDDE — Bildl.Darstellung der Verteilung und Bewegung von radioaktiven Substanzen im Raum, insbesondere von biolog.Objekten. Z.Naturforsch. 116, 142

18. GARDINER, A.J., H.A.DUDLEY — The measurement of blood loss at operation. British J. of Anaesthesia 34, 653-656

19. GATCH, W.D., W.D.LITTLE — J.Amer.med.Ass. 83, 1075 (1924)

20. GRUENING, W., H.ROTH — Verhalten des Blutvolumens beim Menschen nach Infusion von Blutersatzflüssigkeiten. Klin.Wschr. 1954, 351

21. HEIM, W., W.SCHUMACHER, D.FROST — Radioaktive Isotope in der Chirurgie. Walter de Gruyter-Verlag (Berlin), 1461

22. HERRATH, E.v. — Zur vergleichenden Anatomie der Säugermilz und ihrer Speicher und Abwehraufgaben. Med.Klin. 34, 1355-1359 (1938)

23. HLAD, C.J. jr., R.TANZ — An analysis of technical errors in radio albumin blood volume methods and presentation of a modified method. J.Lab.Clin.Med. 52, 289-298

24. HOFFMANN, G. W.KLEIDERLING — Zur Frage der aktiven Blutmenge. Klin.Wschr. 36, 864

25. HOFFMANN, G. — Zur Frage der unterschiedlichen Größe des Blutvolumens bei verschiedenen Markierungen. Z.ges.exp.Med. 130, 301

26. IMPERATO, C., G.GIOVANNELLI, F.D. BATTISTINI, E.LUCINI, G.GHIRARDINI — La determinazione del volume plasmatico nel bambino mediante albumina mareata con J-131. Arch.ital.Pediatr. 19, 3-32

27. JACOBI, W. — Strahlenschutzpraxis K.Thiemig-Verlag (München) 1962

28. JÄNIKE, J.R. B.F.SCHREINER jr., Ch.WATERHOUSE — The relative volumes of distribution of J-131 tagged albumin and high molecular weight dextran in normal subjects and patients with heart disease. J.Lab.Clin.Med. 49, 172-181

29. JUST, O., W.NUESSGEN — Bedeutung und Bestimmung des intraoperativen Blutverlustes. Chirurg 31, 387-391

30. KEITH, N.M., L.G.ROWNTREE, I.T.GERACHTY — A method for the determination of plasma and blood volume. Arch.inn.Med. (Stuttg.) 16, 542, 1915

31. KERNEN, I.A., H.WURZEL, R.OKADA — A new electronic method for measuring haematocrit, a clinical evaluation. J.of Lab. and Clin.Med. April 1961, 635

32. KISTLER, P., H.HÜGLI — Colloquium d. schweiz.Forschungsinstitutes f. experimentelle Chirurgie. Der Anaesthesist 12, 227 (1963)

33. KRUGER, S., L.BAKER, W.D.MOSIMAN — Repeated blood volume determinations in bleeding peptic ulcer. Gastroenterology 21, 516-524

34. KRZYWANEK, F. — Neue Ansichten über die Funktion der Milz im Blutkreislauf. Berli.Tierärztl.Wschr. 43, 393 (1927)

35. LAMERTON, L.F. — Principles of Radioisotope Application in Man with Special Reference to the Problems of Radiobiology. Radioak.Isot. in Klinik u. Forschung IV

36. LETTON, A.H., I.P.WILSON — Die klinische Bedeutung der Blutvolumenbestimmung in der Chirurgie Amer.Surg. 26, 713-722

37. LUSHBOUGH, C.C., J.A.MADDY, N.J.BASMANN — Electronic measurement of cellular volumes. Calibration of the apparatus. J. of Hematology (N.Y.) 20, 233-240

38. McFARLANE, A.S. — The behavior of J-131 lateled plasma protein in vivo.

39. MEJER, L.M., R.W.BEITCHER — Determination of blood loss incident to surgery using Cr-51 labeled erythrocytes. N.Y. St.J.Med.61, 2593-2597

40. MOIR, T.W., W.H.PRITCHARD, A.B.FORD — The early disappearance of J-131 serum albumin from the circulation of edematous subjects and its implications in the clinical determination of the blood volume. J.Labor.a.Clin.Med. 47, 503-512

41. NADLER, S.B., I.U.HIDALGO, T.BLOCK
Prediction of blood volume in normal human adults.
Surg. 51, 224-232 (1962)

42. NYLIN, G., S.HEDLUND
Determination of the blood volume in man by means of radioactive chromium.
Cardiologia 31, 1-9

43. OVERALL, J.E., C.M.WILLIAMS
A note concerning sources of variance in determinations of human plasma volume.
J.Lab.Clin.Med. 54, 186-191

44. PRITCHARD, W.H., Th.W.MOIR, W.J.McINTYRE
Measurement of the early disappearance of HSA from circulating blood by a continuous recording method.
Circulation Res. 3, 19-23

45. QUIMBY, WASER
zit. aus
SCHWIEGK, TURBA (S. 39)

46. RAINS, A.J.H.
Brit.Surg. 167, 312 (1953)
Brit.J.Surg. 43, 191 (1955)

47. REEVE, E.B.
The contribution of J-131 labeled proteins to measurements of blood volume.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 70, 137-149

48. REEVE, E.B., J.J.FRANKS
Errors in plasma volume measurement from adsorption losses of albumin J-131.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 93, 299

49. REEVE, T.S., T.H.ODDIE, S.BOWMAN, F.F.RUNDEE
Blood volume studies inaged men.
Aust.N.Z.J.Surg. 20, 221-227

50. REIN, H.
M.SCHNEIDER
Physiologie d. Menschen
Springer-Verlag 1960

51. REINDELL, H.
Kreislaufregulation
Georg Thieme, Stuttgart 1955

52. REMMER, H.
Farbstoffschwund nach Injektion von Evans-blue.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 55, 263

53. RUGGLES, R.L.
Blood loss during adenoidectomy and tonsillectomy measured with radioisotopes.
Ann.Otol. (St.Louis) 69, 360-374

54. SCHMIDT, H.A.E.,
G.HOFFMANN
Die Bedeutung von Ödemen für die Bestimmung des Blutvolumens.
Radio.isot. in Klinik u. Forsch. IV

55. SCHRÖDER, I.,
D.BÖRNER, R.QUALO
Zeitschr.f.Kreislaufforsch.
Bd. 47 Nr. 15/16, 1958, S. 717

56. SCHWIEGK, A.,
F.TURBA
Künstl.radioakt. Isotope in Physiologie, Diagnostik, Therapie,
Springer-Verlag

57. SEED, L., E.KAPLAN,
K.G.EGGEN
Blood volume studies with the use of J-131 tagged albumin.
Amer.Surgeon 21, 533-546

58. SIMONETTA, R.,
F.CHEMI
Permiabilita capillare sistemica all' albumina marcata con J-131 + T 1824 in gravidanza norm. et patologica.
Minerva nucleare 3, 129-131

59. SIMONETTA, R.,
F.CHEMI
Volume plasmatico, patrimonio albuminico circolate, permiabilita capillare sistemica all' albumina mancata con J-131 e T 1824, in gravidanza normale e patologica.
Monit.ostet.ginec. 30, 202-237

60. SJÖSTRAND, T. Blutverteilung und Regulation des Blutvolumens. Kli.Wo. 34, 561, 1956

61. SMOLIK, E.A., F.P.NASH et al. Blood volume changes in neurosurgical operations as determined by radioisotopes. Surg.etc. 104, 565-570

62. SPOEREL, W.E., F.C.HEAGY The use of blood volume determinations for the evaluation of blood loss during operation. Canad.J.of Surgery 5, 25-32

63. STATZER, D.E. Blood volumes in pregnancy with RIHSA. Obstet. and Gynec. 14, 37-42

64. STEINFELD, J.L., R.R.PATON, A.L.FLICK, R.A.MILCH, F.E.BEACH, D.L.TABER Distribution and degradation of human serum albumin labeled with J-131 by different techniques. Ann.N.Y.Acad.Sci. 70, 109-121

65. STOREY, C.F., C.G.FOSTER, Th.MITCHELL Blood volume studies in thoracic surgical patients using radioactive iodinated human serum albumin. J.Thorac.Surg. 30, 607-619

66. STRUMIA, M., L.S.COWELL, A.DUJAN The measure of erythropoiesis in anemias. The mixing-time and the immediate post-transfusion disappearance of T-1824 and of Cr-51 tagged erythrocytes in relation of blood volume determination. Blood 13, 128-145

67. TALA, P., J.V.LIETO, K.E.J.KYLLÖNEN
Practical blood volume measurements with radioactive chromic chloride and iodinated human serum albumin.
Ann.med.exper.et.biol.fenn. 34, 226-234

68. UEHLINGER, A. A.BÜHLMANN
Das Verhalten des Blutvolumens während kurzfristiger körperlicher Arbeit.
Cardiologia (Basel) 38, 357-370 (1961)

69. VEALL, N.1
Radioactive Isotopes in Red Cell and Plasmavolume Studies.
Radio.Isot. in Klinik und Forsch. IV

70. LE VEEN, H.H., J.L.RUBRICIUS
Surg.Gynec.Obstet. 106, 368 (1958)

71. VITALE, M.
Determinazione con i radioisotopi del volume del sangue e del plasma circolante nel corpo umano in chirurgica thoracica.
Minerva Chir. 57, 630-634

72. WALKER, W.G., R.S.ROSS, J.D.S. HAMMOND
Study of the relationship between plasma volume and transcapillary protein exchange using J-131 labeled albumin and J-125 labeled globulin.
Circulation Res. 8, 1028-1040

73. WENNESLAND, R., E.BROWN et al.
Red cell, plasma and blood volume in healthy men measured by Cr-51 cell tagging and haematocrit.

74. WIKLANDER, O.
Blood volume determinations in surgical practice.
Acta chir.scand.Suppl. 208, 1-136

75. WILLIAMS, J.A., E.GRABLE, H.A.FRANK, J.FINE
Blood losses and plasma volume shifts during and following major surgical operations. Ann.of Surg. (Philad.) 156, 648-54

76. WOLLHEIM, E., G.BECKER, K.W.SCHNEIDER
Bestimmung der aktiven Blutmenge mittels Evans-blue, P-32, Cr-51. Klin.Wschr.36, 800

77. WOLLHEIM, E.
Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge Z.klin.Med. 108, 463 (1928)

78. WOLLHEIM, E.
Zur Funktion des subpapillären Gefäßplexus in der Haut. Klin.Wschr. 6, 2134 (1927)

79. ZELLER, R. R.SIEWERT
Blutvolumenuntersuchungen beim Pferd mit J-131-HSA. Zbl.f.Veterinärmed. Reihe A Bd. 11, Heft 6, S. 523-537

80. ZIPF
zit. n. HEIM, SCHUMACHER, FROST Radioaktive Isotope in der Chirurgie. Walter de Gruyter-Verlag (Berlin), 1461

Herrn Professor Dr.med. W. Heim danke ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Desgleichen danke ich Herrn Chefarzt Dr. W. Schumacher für seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Ich, Jörg Rüdiger Siewert, wurde am 8. Feb. 1940 als Sohn des Wirtschaftsberaters Günter Siewert und seiner Ehefrau Gerda, geb. Wodtke in Berlin geboren. Meine Kindheit verlebte ich in Berlin und besuchte auch hier zuerst die Grundschule und dann seit 1950 das Steglitzer Gymnasium. 1959 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Am 15.4.1959 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Meine naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im April 1960, meine ärztliche Vorprüfung im November 1961 an der FU Berlin ab. Nach Beendigung des klinischen Teils meines Studiums bestand ich mein Staatsexamen ebenfalls hier mit dem Gesamturteil ‚sehr gut'. Ich arbeite jetzt als Medizinalassistent an der Orthopädischen Universitätsklinik im Oskar-Helene-Heim.